

Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune

**Propositions du groupe de travail de la
Société Française Neuro-Vasculaire**

Décembre 2008

Composition des Groupes de travail

Groupe de rédaction

Rouanet François, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Sibon Igor, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Goizet Cyril, Service de Génétique, CHU Bordeaux
Renou Pauline, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Meissner Wassilios, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux

Bernady Patricia, Service de Neurologie, CH Côte Basque Bayonne
Cottin Vincent, Service de Pneumologie, CHU Lyon
Debruxelles Sabrina, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Freyburger Geneviève, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Guérin Viviane, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Jais Pierre, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Kazadi Annabelle, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Lafitte Stéphane, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Le Cam-Duchez Véronique, Laboratoire d'hémostase, CHU Rouen
Massardier Evelyne, Service de Neurologie, CHU Rouen
Neau Jean-Philippe, Service de Neurologie, CHU Poitiers
Orgogozo Jean-Marc, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Redonnet-Vernhet Isabelle, Laboratoire de Biochimie, CHU Bordeaux.
Roudaut Raymond, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Tardy Jean, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Tourdias Thomas, Service de Neuro-Radiologie, CHU Bordeaux
Triquenot-Bagan Aude, Service de Neurologie, CHU Rouen
Vergnes Christine, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Wolff Valérie, Service de Neurologie, CHU Strasbourg

Groupe de lecture

Alamowitch Sonia, service de Neurologie, Hôpital Tenon Paris
Albucher Jean-François, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Arquizan Caroline, Service de Neurologie, CHU Montpellier
Biron-Andréani Christine, Laboratoire d'Hématologie, CHU Montpellier
Blanco Patrick, Laboratoire d'Immunologie, CHU Bordeaux
Bousser Marie-Germaine, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Bracard Serge, Service de Radiologie, CHU Nancy
Constans Joel, Service de Médecine Vasculaire, CHU Bordeaux
Derumeaux Geneviève, Service de Cardiologie, CHU Lyon
Donal Erwan, Département de Cardiologie, CHU Rennes
Drouet Ludovic, Service d'Hématologie, Hôpital Lariboisière Paris
Ferrier Anna, Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand
Gauvrit Jean-Yves, Département d'Imagerie Neuro-Faciale, CHU Rennes
Joutel Anne, INSERM U-740, Faculté Lariboisière Paris
Larrue Vincent, Service de Neurologie, CHU Toulouse Rangueil
Lecompte Thomas, Hématologie Biologique, CHU Nancy
Macian Francisco, Service de Neurologie, CHU Limoges

Moulin Thierry, Service de Neurologie, CHU Besançon
Nguyen Philippe, Laboratoire central d'Hématologie, CHU Reims
Nicolot Philippe, Service de Neurologie, CH Pontoise
Nighoghossian Norbert, Service de Neurologie, CHU Lyon
Pernod Gilles, Service de Biologie, CHU Grenoble
Pico Fernando, Service de Neurologie, CH Versailles
Pinel Jean-François, Service de Neurologie, CHU Rennes
Rodier Gilles, Service de Neurologie, CH Mulhouse
Touzé Emmanuel, Service de Neurologie, Hôpital Ste Anne Paris
Vandamme Xavier, Service de Neurologie, CH La Rochelle
Woimant France, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Zuber Mathieu, Service de Neurologie, Hôpital St Joseph Paris

Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune. Propositions du groupe de travail de la SFNV.

Un quart des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ont moins de 65 ans, et selon le registre de Dijon, il y aurait eu en France en 2005 près de 3500 nouveaux cas d'AVC de moins de 45 ans (1). Les causes d'infarctus cérébraux survenant entre 16 et 55 ans sont très diverses et, malgré la réalisation de bilans étiologiques exhaustifs, 20 à 40% de ces cas demeurent inexplicables. Les dissections des artères cervicales représentent à elles seules près d'un tiers des étiologies dans cette tranche d'âge (2,3).

L'objectif de ce travail est de proposer une justification et une hiérarchisation des examens complémentaires à visée étiologique à pratiquer chez les sujets jeunes, de moins de 55 ans par convention, victimes d'un infarctus cérébral (IC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les thromboses veineuses cérébrales sont exclues des ces propositions.

Trouver la cause d'un IC ou d'un AIT aide à prévoir le risque de récurrence et à adapter un traitement préventif. Ce risque de récurrence dépend de la cause mais aussi du nombre de facteurs de risque vasculaires « classiques ». Il existe dans cette tranche d'âge des facteurs de risque spécifiques (contraception œstro-progestative) alors que la présence de certains facteurs de risque « classiques » pourra nécessiter un bilan étiologique spécifique (recherche d'une HTA secondaire ou d'une hyperlipémie familiale).

Tout en s'efforçant d'être rationnelle, basée sur des faits prouvés et d'améliorer l'efficacité des prescriptions, cette stratégie de recherche étiologique doit aussi permettre de ne pas méconnaître des causes rares, qui n'ont pas forcément de traitement spécifique et dont le risque attribuable n'est pas toujours bien établi mais qui contribuent à une meilleure connaissance de la physiopathologie des IC du sujet jeune.

Un groupe de travail a été chargé par la Société Française Neuro-Vasculaire (SFNV) d'apporter des réponses, factuelles ou de consensus, à ces questions. Après une revue de la littérature sur ce sujet, le groupe de rédaction a proposé de rédiger des propositions en quatre chapitres : l'imagerie du cerveau et des vaisseaux, le bilan cardiologique, la recherche de thrombophilie et le bilan génétique et des causes rares.

Un groupe de lecture a ensuite validé ces propositions.

Pour chaque examen complémentaire le groupe de travail propose : une présentation de la technique, ses limites, ses contre-indications, les résultats habituels, la fréquence des anomalies attendues dans cette pathologie, l'impact thérapeutique (prise en charge, traitement...) et le coût de l'examen.

1. Rapport Bardet. Rapport parlementaire sur la prise en charge des AVC en France. www.assemblee-nationale.fr/13/rap-off/i0236.asp
2. Giroud M, Fayolle H, André N, Dumas R, Becker F, Martin D, Baudoin N, Krause D. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ;57(11):1443
3. Leys D. Les accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune. *Rev Med Int.* 2003 ;24 :585-593.

Sommaire

IMAGERIE DU CERVEAU ET DES VAISSEAUX	8
<i>Introduction.....</i>	8
IMAGERIE DU PARENCHYME CEREBRAL	9
<i>Scanner cérébral.....</i>	9
<i>IRM cérébrale.....</i>	10
IMAGERIE ARTERIELLE	13
<i>Angio-scanner des troncs supra-aortiques</i>	13
<i>Angio-IRM des TSA, ARM TOF et IRM avec coupes axiale cervicales</i>	16
<i>Angio-IRM des troncs supra-aortiques</i>	16
<i>Écho-doppler des troncs supra-aortiques et transcrâniens</i>	20
<i>Angiographie conventionnelle.....</i>	23
BILAN CARDIOLOGIQUE.....	25
<i>Introduction.....</i>	25
<i>Électrocardiogramme 12 dérivations (ECG).....</i>	27
<i>Enregistrement ambulatoire continu de l'ECG de 24 ou 48 heures.....</i>	29
<i>R-test.....</i>	30
<i>Enregistrement ECG par Holter implantable.....</i>	31
<i>Explorations électrophysiologiques endocavitaires</i>	32
<i>Radiographie thoracique.....</i>	33
<i>Échographie-doppler cardiaque par voie trans-thoracique (ETT).....</i>	34
<i>Échographie-doppler cardiaque par voie trans-oesophagienne (ETO)</i>	36
<i>Angio-scanner cardiaque</i>	40
<i>Angio-IRM cardiaque</i>	42
<i>Échographie doppler veineux.....</i>	45
<i>Angio-Scanner Veineux.....</i>	46
<i>Angio IRM veineuse</i>	47
BIOLOGIE ET RECHERCHE DE THROMBOPHILIE	49
BILAN BIOLOGIQUE.....	49
<i>Introduction.....</i>	49
<i>Sérologie VIH.....</i>	51
<i>Électrophorèse de l'hémoglobine.....</i>	53
<i>Les toxiques.....</i>	54
<i>Ponction Lombaire</i>	56
<i>Bilan Immunologique.....</i>	59
BILAN DE THROMBOPHILIE.....	60
<i>Introduction.....</i>	60
<i>Anticorps Anti Phospholipides</i>	61
<i>Déficit en protéine C, S, Antithrombine.....</i>	65
<i>Résistance à la Protéine C Activée (RPCA) et mutation Leiden du Facteur V.....</i>	67
<i>Mutation G20210A du gène de la Prothrombine.....</i>	70
<i>Homocystéine et polymorphisme de la MTHFR</i>	73
<i>Facteur VIII</i>	77
<i>Protéine Z.....</i>	79
SITUATIONS PARTICULIERES, BILAN GENETIQUE, ET CAUSES RARES.....	81

SITUATIONS PARTICULIERES.....	81
<i>Fibrillation auriculaire</i> :	81
<i>Foramen Ovale Perméable</i> :	81
<i>Grossesse et post partum</i>	83
<i>Néoplasies</i>	85
GENETIQUE/BIOCHIMIE/METABOLISME/HISTOLOGIE	89
<i>Introduction</i>	89
<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL)</i>	90
<i>Maladie de Fabry</i>	92
<i>Maladie de Rendu Osler (ou Télangiectasies Hémorragiques Héritaires)</i>	95
<i>Leucoencéphalopathie, AVC, porencéphalie liée aux mutations du gène COL4A1</i>	98
<i>Cerebroretinal vasculopathy (CRV); hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS); hereditary vascular retinopathy (HVR)</i>	100
<i>Angiopathies amyloïdes familiales</i>	102
<i>MELAS (Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose lactique et épisodes « Stroke like »)</i>	104
<i>Syndromes de Marfan</i>	106
<i>Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) vasculaire ou SED type IV</i>	110
LES BIOPSIES	112
<i>Biopsie de peau</i>	112
<i>Biopsie musculaire</i>	116
<i>Biopsie cérébrale et leptoméningée</i>	118
<i>Biopsie artérielle</i>	121
CINQ NIVEAUX DE PRESCRIPTIONS.....	122
LE BILAN INITIAL A REALISER DANS TOUS LES CAS	123
<i>Imagerie</i>	123
<i>Cardiologie</i>	123
<i>Biologie</i>	123
LES EXAMENS DE DEUXIEME INTENTION, REALISES EN L'ABSENCE D'ETIOLOGIE TROUVEE AU BILAN INITIAL OU EN COMPLEMENT DE CE BILAN	125
<i>Imagerie</i>	125
<i>Cardiologie</i>	125
<i>Biologie</i>	125
LES EXAMENS DE TROISIEME INTENTION, REALISES PLUS RAREMENT MAIS AVEC UN IMPACT THERAPEUTIQUE	127
<i>Imagerie</i>	127
<i>Cardiologie</i>	127
<i>Biologie</i> :.....	127
<i>Biopsies</i>	128
LES EXAMENS DE QUATRIEME INTENTION DONT LA VALIDATION EST EN COURS OU DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE OU SANS INTERET THERAPEUTIQUE PROUVE.....	129
<i>Imagerie</i>	129
<i>Cardiologie</i>	129
<i>Biologie</i>	129
LES EXAMENS NON RECOMMANDES OU SANS INDICATION	131

<i>Imagerie</i>	131
<i>Cardiologie</i>	131
<i>Biologie</i>	131
ANNEXE 1 : COMPOSITION DU GROUPE DE REDACTION	132
ANNEXE 2 : COMPOSITION DU GROUPE DE LECTURE.....	132

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Imagerie du Cerveau et des Vaisseaux

Introduction

Les étiologies d'infarctus cérébral chez le sujet jeune se répartissent, par ordre de fréquence dans les pays industrialisés, entre les dissections des artères cervicales, les cardiopathies emboligènes, les sténoses athéromateuses précoces et, plus rarement, les maladies des petites artères intracrâniennes dont les étiologies sont diverses (1,2).

Les objectifs des explorations de neuro-imagerie dans le cadre du bilan étiologique d'IC du sujet jeune sont, comme chez les patients plus âgés :

- d'étudier l'ensemble du parenchyme cérébral et identifier la localisation, l'étendue des lésions ischémiques et leur nombre, ce qui pourra donner des arguments pour une étiologie de l'infarctus. Des infarctus cérébraux multiples, volumineux, avec transformation hémorragique, de topographie corticale et sous-corticale, et dans des territoires artériels différents (en particulier cérébraux antérieurs et postérieurs), sont plutôt évocateurs d'une origine cardio-embolique. Des infarctus cérébraux multiples dans un même territoire artériel ou dans un territoire artériel jonctionnel feront suspecter une lésion d'une artère cervicale, notamment chez le sujet jeune une dissection. Des infarctus cérébraux multiples, de petite taille, d'âges différents et associés à des micro-saignements sous-corticaux (microbleeds) seront plutôt en faveur d'une maladie des petites artères (génétique ou hypertensive).
- d'étudier les artères cervicales et intracrâniennes à la recherche d'aspects évocateurs de dissection, d'athérosclérose ou par défaut de maladie des petites artères.

Les deux examens d'imagerie du parenchyme cérébral utilisés en routine clinique sont le scanner (tomodensitométrie) et l'IRM cérébrale. L'IRM est l'examen de référence, le scanner n'est proposé que par défaut (3). Concernant l'imagerie artérielle, l'angiographie scanographique (angio-scanner) et par résonance magnétique (ARM) ainsi que l'écho-doppler des troncs supra-aortiques (TSA) ont chacun leurs avantages et inconvénients. L'angiographie conventionnelle garde de rares indications et est devenue un examen de troisième intention.

Les techniques de scanner ou IRM de perfusion ne seront pas abordées car elles ne contribuent pas particulièrement au bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune.

L'imagerie fonctionnelle débitimétrique, métabolique ou moléculaire par émission de positons (TEP et TEMP) n'a pas à ce jour d'indication dans le bilan étiologique des IC en dehors d'études de recherche.

Référence :

1. Giroud M, Fayolle H, André N, Dumas R, Becker F, Martin D, Baudoin N, Krause D. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ;57(11):1443
2. Leys D. Les accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune. *Rev Med Int.* 2003 ;24 :585-593.
3. CIRCULAIRE N° DHOS/O4/2007/108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral

Imagerie du parenchyme cérébral

Scanner cérébral

Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste a toujours sa place à la phase aigüe de l'infarctus cérébral du fait de son accessibilité et de sa performance pour les diagnostics différentiels (en particulier les hémorragies intracrâniennes). Par contre, son intérêt est nettement plus limité dans le cadre du bilan étiologique et à distance de la phase aigüe.

Limites :

La sensibilité du scanner pour détecter les lésions ischémiques est mauvaise dans les premières heures (16%) (1) et moyenne au-delà de 24 heures (77%), en particulier pour identifier les infarctus de petite taille, corticaux, sous corticaux ou de la fosse postérieure (2). De plus, le scanner ne permet pas de visualiser les micro-saignements (3).

L'injection de produit de contraste n'apporte pas d'information supplémentaire pertinente dans cette indication.

Le scanner cérébral ne permet pas en général d'obtenir d'informations utiles en faveur d'une étiologie précise à l'infarctus du sujet jeune.

Contre-indications :

Aux rayons X : la grossesse est une précaution d'emploi. Son utilisation est limitée durant le premier trimestre en raison des risques de malformations pour l'enfant.

De faisabilité : agitation majeure

Coût de l'examen :

Acte : 25,27€ (Code CCAM : ACQK001) Forfait Scanner qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 100 à 150€

Proposition :

Utilisable dans le bilan initial quand l'IRM n'est pas possible.

Références :

1. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298
2. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: Study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353-360
3. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292:1823-1830

IRM cérébrale

L'IRM cérébrale, du fait des différentes séquences réalisables au cours d'un même examen, procure des informations multiples, supérieures à celles du scanner. C'est actuellement l'examen de référence.

Limites et Contre indications :

L'accessibilité, l'agitation extrême, la claustrophobie.

Les artéfacts :

- de mouvements liés à la durée de la séquence
- de flux liés à l'effet d'entrée de coupe (FLAIR)
- de susceptibilité magnétique : métaux et air (interface avec les sinus frontaux et les cellules mastoïdiennes)

Les contre indications :

- patients porteurs de pacemaker ou défibrillateur
- certaines valves cardiaques
- certains clips vasculaires neuro-chirurgicaux
- corps étrangers métalliques intra-oculaires
- par précaution à défaut de preuve, 3 premiers mois de grossesse

Techniques :

La séquence de diffusion (Diffusion Weighted Imaging: DWI)

La DWI est nettement supérieure au scanner pour détecter les infarctus précoces (sensibilité : 83% versus 16%) (1) ainsi que pour identifier les ischémies de petites tailles, corticales, et sous corticales ou de la fosse postérieure (2).

Couplée au calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC), elle permet de dater la ou les lésions ischémiques (3).

L'ADC pourra également être informatif en cas de doute sur la nature ischémique des lésions : il est abaissé dans les premiers jours d'un événement ischémique et normal ou élevé en cas de lésions inflammatoires ou mitochondriales (ex: MELAS) (4).

Durée : environ 40 secondes

La séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

Séquence conventionnelle systématique car la plus sensible pour détecter des lésions vasculaires subaiguës (œdème cytotoxique visible dès la 6^{ème} heure (5)) et chroniques, en particulier péri ventriculaires et cortico sous-corticales et une leucoencéphalopathie.

Couplée à la DWI, cette séquence permet de discerner des infarctus d'âge différents.

Durée : environ 3 minutes

La séquence T2* (ou écho de gradient T2)

Elle est très sensible aux produits de dégradation de l'hémoglobine, tels que la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine et l'hémosidérine qui créent un hyposignal par effet de susceptibilité magnétique. Cette séquence a une sensibilité identique au scanner pour détecter les hémorragies aiguës, et est nettement supérieure au scanner pour la détection des hémorragies chroniques, des micro-saignements et des transformations hémorragiques dans l'infarctus (6). La séquence T2* peut aussi apporter des arguments en faveur d'un thrombus intra-artériel.

Durée : 1-3 minutes

Au total, l'association de ces 3 séquences DWI, FLAIR et T2*, permet de détecter des lésions ischémiques d'âges et de territoires vasculaires différents, quels que soient leur taille et localisation, ainsi que la présence de suffusions hémorragiques, d'un hématome dans l'infarctus et de saignements anciens et micro-saignements, ce qui peut fournir des arguments de poids pour une origine cardio-embolique ou une maladie des petites artères.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM)

Elle permet d'observer in vivo les métabolites cérébraux. Cette technique, non disponible dans tous les centres, pourra être réalisée dans le cadre de protocoles de recherche, ou pour appuyer certains diagnostics difficiles à établir tels que :

- les mitochondriopathies comme le MELAS : les lésions observées ne sont pas réparties dans des territoires artériels définis. La SRM apporte des arguments en faveur d'un métabolisme anaérobie en montrant un pic de lactate (4).
- le CADASIL (7) et la maladie de Fabry (8) : la SRM peut montrer une diminution globale des métabolites (en particulier du NAA) au niveau des lésions mais également en zones saines.

Coûts :

Acte : 69€ (Code CCAM : ACQN001 ou ACQN004) Forfait IRM qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 150 à 250€

Proposition :

Bien que l'IRM soit moins accessible que le scanner, selon les sites et selon les horaires de fonctionnement, c'est l'examen à réaliser dans le bilan initial car les diverses séquences disponibles permettent une exploration complète du parenchyme cérébral.

Il n'y a pas d'indication de routine pour la spectroscopie par résonance magnétique. Elle pourra être réalisée, dans les centres spécialisés, en cas de suspicion de mitochondriopathie ou d'autres maladies métaboliques ou dans le cadre de protocoles de recherche.

Références :

1. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298
2. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: Study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353-360

3. Eastwood JD, Engelter ST, MacFall JF, DeLong DM, Provenzale JM. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *AJNR*. 2003;24:680-687
4. Abe K, Yoshimura H, Tanaka H, Fujita N, Hikita T, Sakoda S. Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like events. *Neuroradiology*. 2004;46:113-117
5. Oppenheim C, Logak M, Dormont D, Lehericy S, Manai R, Samson Y, Marsault C, Rancurel G. Diagnosis of acute ischaemic stroke with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted sequences. *Neuroradiology* 2000;42(8):602-607.
6. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292:1823-1830
7. Auer DP, Schirmer T, Heidenreich JO, Herzog J, Putz B, Dichgans M. Altered white and gray matter metabolism in CADASIL: A proton MR spectroscopy and 1h-MRSI study. *Neurology*. 2001;56:635-642
8. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, Matte U, Aesse F, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Giugliani R. Cns involvement in Fabry disease: Clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:229-240

Imagerie artérielle

Le diamètre des vaisseaux explorés varie selon la modalité utilisée : angio-scanner et angio-IRM intra crânienne explorent les vaisseaux jusqu'à 800 μ m alors que l'angiographie intra-artérielle permet de visualiser les vaisseaux de 200 μ m.

Angio-scanner des troncs supra-aortiques

Avantages :

- Acquisition rapide : 5 à 10 secondes
- Exploration d'un large volume de l'arbre artériel de la crosse de l'aorte jusqu'au polygone de Willis
- Très bonne résolution spatiale
- Visualisation de la lumière artérielle
- Absence d'artéfacts de flux.

Limites :

- Artéfacts liés aux implants métalliques (dentaires)
- Calcifications importantes
- Reconstructions parfois longues.
- Caractère irradiant (1) et injection de produit de contraste iodé, ce qui peut limiter ses indications notamment chez les patients diabétiques, allergiques ou insuffisants rénaux.

Contre indications :

- Aux rayons X : la grossesse est une précaution d'emploi. Son utilisation est limitée durant le premier trimestre en raison des risques de malformations pour l'enfant, et dans le dernier trimestre par l'injection d'iode.
- A l'injection d'iode (contre indications relatives) : recommandations CIRTACI/SFR 2004 (www.sfrnet.org, rubrique Groupes de travail, CIRTACI):
 - Insuffisance rénale :
 - si créatininémie >120 μ mol/l (ou si clairance <60ml/min) : préférer une alternative (angio-IRM, écho-doppler des TSA) et si injection, créatininémie 48-72h après.
 - si créatininémie >200 μ mol/l (ou si clairance <30ml/min) : injection a priori refusée.
 - pas de dosage systématique de la créatinine, notamment si patient ambulatoire de moins de 65 ans non connus comme porteurs d'une affection au long cours et ne prenant pas régulièrement de médicaments.
 - Myélome (si protéinurie de Bence-Jones)
 - Hyperthyroïdie non traitée
 - Réactions allergiques

Intérêts :

Pour le diagnostic de dissection cervicale :

Quelques publications (2,3) ont comparé l'angio-scanner à l'angiographie cérébrale conventionnelle dans les dissections cervicales et ont montré une sensibilité et une spécificité très bonnes de l'angio-scanner.

Malgré la fiabilité de l'angio-scanner, l'IRM avec ARM des TSA reste l'examen de référence pour le diagnostic de dissection artérielle cervicale (cf. chapitre spécifique), en raison du caractère irradiant de l'angio-scanner. Cependant, l'utilisation de scanners spirales multibarettes a permis de réduire le temps d'acquisition (moins de 15 secondes), de diminuer les doses de produit de contraste iodé, et d'améliorer la résolution spatiale. L'angio-scanner pourrait alors avoir une sensibilité aussi bonne, voir supérieure à l'IRM, notamment en détectant un hématome de paroi au stade aigu, alors qu'il est en isosignal T1 en IRM, ou par une meilleure sensibilité pour la visualisation des flaps intimaux (4). L'angio-scanner permettrait également de distinguer une occlusion totale d'une sub-occlusion artérielle et de visualiser les pseudo-anévrismes (4,5). De plus, l'angio-scanner permet une meilleure visualisation de l'origine des TSA, or 20% des dissections vertébrales siègent au niveau de la portion V1 (6).

Pour le diagnostic de sténose athéromateuse cervicale :

L'angio-scanner des TSA n'est pas l'examen de première intention pour la quantification des sténoses athéromateuses carotidiennes. Il permet pourtant une évaluation précise du degré de sténose à partir des coupes natives et des reconstructions. Pour la détection des sténoses > 70%, sa reproductibilité inter observateur est excellente, sa sensibilité varie de 74,3% à 100% et sa spécificité de 93% à 100% (7-9) comparé à l'angiographie. Son excellente résolution spatiale permet de visualiser les irrégularité et ulcérations de plaques. La principale limite de cet examen est la présence de calcifications qui peut perturber la quantification de la sténose. Concernant la détection des sténoses vertébrales, il n'existe pas d'étude comparant la fiabilité de l'angio-scanner à l'angiographie, mais la reproductibilité inter observateur de l'angio-scanner est excellente (10).

Pour le diagnostic des sténoses des artères de moyen calibre :

Pour l'évaluation des sténoses et occlusions intracrâniennes, l'angio-scanner du polygone de Willis a une excellente sensibilité et spécificité (98%) comparativement à l'angiographie, et plus élevée que l'angio-IRM (sensibilité : 70%, spécificité : 99%) (11).

Pour le diagnostic de thrombus pédiculé de la crosse aortique:

L'angio-scanner est une technique moins invasive que l'échographie trans-oesophagienne pour explorer la crosse aortique qui demeure la technique de référence. Il permet d'étudier des segments mal visualisés en ETO : aorte ascendante et la partie proximale de la crosse à l'origine des vaisseaux cervicaux (12). Les thrombus pédiculés de la crosse aortique peuvent se rencontrer chez le sujet jeune. Ils peuvent avoir des dimensions variables, sont très mobiles dans la lumière aortique, insérés par un pédicule sur une plaque pariétale de petites dimensions, le plus fréquemment, dans la région de l'isthme (13). Ces thrombus mobiles pourraient être responsables de 8 à 10% des infarctus cérébraux d'étiologie indéterminée (14).

Coûts :

Acte : 25,27€ (Code CCAM : EBQH004 ou EAQH004) Forfait Scanner qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 100 à 150€

Proposition :

En cas de non accessibilité à l'IRM pour le bilan initial, l'association du scanner cérébral et de l'angio-scanner des TSA permettra de réaliser un bilan satisfaisant avec une excellente exploration des artères intra et extra-crâniennes, une bonne sensibilité pour le diagnostic de dissection et de sténose athéromateuse. Malgré la normalité de l'angio-scanner et devant une forte suspicion clinique de dissection artérielle, une visualisation de la paroi artérielle devra être proposée soit par échographie doppler soit par angio-IRM des troncs supra aortiques.

Références :

1. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-2284.
2. Chen CJ, Tseng YC, Lee TH, Hsu HL, See LC. Multisection ct angiography compared with catheter angiography in diagnosing vertebral artery dissection. *AJNR*. 2004;25:769-774
3. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, Lucas C, Leys D, Pruvo JP. Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke*. 1996;27:461-466
4. Elijovich L, Kazmi K, Gouvrit JY, Law M. The emerging role of multidetector row CT angiography in the diagnosis of cervical arterial dissection: Preliminary study. *Neuroradiology*. 2006;48:606-612
5. Taschner CA, Leclerc X, Lucas C, Pruvo JP. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid artery dissections. *Front Neurol Neurosci*. 2005;20:119-128
6. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006;37(10):2499-2503.
7. Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, Campollo J, Gesto R. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR* 2003;24(5):1012-1019.
8. Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35(10):2306-2312.
9. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001;220(1):179-185.
10. Puchner S, Haumer M, Rand T, Reiter M, Minar E, Lammer J, Bucek RA. CTA in the detection and quantification of vertebral artery pathologies: a correlation with color Doppler sonography. *Neuroradiology* 2007;49(8):645-650.
11. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR* 2005;26(5):1012-1021.
12. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, Fisman EZ, Stroh CI, Itzhak Y, Vered Z, Motro M. Dual-helical CT for detecting aortic atheromas as a source of stroke: comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology* 1998;208(1):153-158.
13. Laperche T, Laurian C, Roudaut R, Steg PG. Mobile thromboses of the aortic arch without aortic debris. A transesophageal echocardiographic finding associated with unexplained arterial embolism. *The Filiale Echocardiographie de la Societe Francaise de Cardiologie. Circulation* 1997;96(1):288-294.
14. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG . Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331(22):1474-1479.

Angio-IRM des TSA, ARM TOF et IRM avec coupes axiale cervicales

Angio-IRM des troncs supra-aortiques

Avantages :

- Technique rapide: environ 30 secondes
- Bonne résolution en contraste
- Large volume d'exploration, permet d'explorer l'étendue du territoire artériel
- Peu d'artéfact de flux

Limites :

- Compromis entre résolution en contraste, résolution spatiale et résolution temporelle.
- Résolution spatiale moins bonne qu'en angio-scanner
- Dégradation de l'image à la partie basse des TSA, en raison des phénomènes de repliement artériel, des mouvements respiratoires et de la pulsativité de l'aorte.

Contre-indications :

- A l'IRM : (cf supra)
- A l'injection de gadolinium : grossesse
- L'AFSSAPS contre-indique le gadodiamide (Omniscan®) chez les insuffisants rénaux sévères (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et chez les candidats à la transplantation hépatique. L'utilisation d'Omniscan® chez les enfants de moins de 1 an doit être prudente, en fonction du rapport bénéfice/risque.
- Pour les autres produits gadolinés (Magnevist®, Dotarem®, Prohance®, Multihance®, Gadovist®, Vasovist®), l'AFSSAPS introduit en section 4.4 des RCP (mises en garde et précautions particulières) la description de cas de Fibrose Néphrogénique Systémique (FSN) chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Intérêt :

Pour le diagnostic de dissection artérielle cervicale :

- vertébrale : sensibilité : 60%, spécificité : 98% (séquence TOF comparée à l'angiographie en 1994) (1).
- carotidienne : sensibilité : 84%, spécificité : 99% (séquence TOF comparé à l'angiographie en 1994) (1).

L'association IRM et ARM des TSA est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic de dissection artérielle cervicale (2). L'ARM des TSA augmente la sensibilité de l'IRM en permettant de visualiser le flux sanguin dans les artères disséquées et donc les sténoses et anévrysmes.

Le degré de sténose et les sténoses pré-occlusives post-dissection sont correctement estimés avec une très bonne concordance avec l'angiographie (3).

Il existe cependant des faux négatifs en particulier en cas de dissection très localisée ou bas située. La sensibilité moindre de l'IRM pour les dissections vertébrales est liée à l'asymétrie physiologique du calibre des artères vertébrales. De ce fait, une réduction isolée de la lumière artérielle est peu spécifique car elle peut être due à une hypoplasie ou à une dysplasie sans dissection.

Pour le diagnostic de sténose athéromateuse cervicale :

L'angio-IRM avec injection de gadolinium a une excellente corrélation avec l'angiographie conventionnelle pour la quantification des sténoses carotidiennes. Pour la détection des sténoses > 70%, sa sensibilité varie de 93% à 97,1%, sa spécificité de 95,2% à 100% selon les études (4,5), et sa reproductibilité inter observateur est excellente. L'angio-IRM couplée à l'écho-doppler des TSA est actuellement l'examen de référence pour quantifier le degré de sténose et poser ou non une indication chirurgicale. L'étude CARMEDAS, comparant l'écho-doppler, l'angio-TDM et l'angio-IRM des TSA, n'a pas démontré de différence significative de fiabilité entre ces 3 examens pour l'évaluation globale des sténoses carotidiennes. Par contre pour les sténoses asymptomatiques, la concordance entre l'angio-IRM et l'écho-doppler est significativement meilleure qu'avec l'angio-scanner, cet examen sous estimant le degré de sténose (6). Les principaux inconvénients de l'angio-IRM sont le risque de surestimation de la sténose et la mauvaise visualisation des ostiums des artères vertébrales.

ARM du polygone de Willis en temps de vol - time of flight (TOF)

Avantages :

Pas d'injection de produit de contraste car l'hypersignal vasculaire est lié à un phénomène d'entrée de coupe et résolution spatiale meilleure que l'ARM avec injection.

Limites :

- Artéfacts de flux sanguin responsables d'une perte de signal intravasculaire, en effet, lorsque le flux est turbulent, comme par exemple en aval d'une sténose, les protons sont orientés de façon aléatoire et cette dispersion des phases des spins entraîne une perte de signal.
- Temps d'acquisition relativement long (environ 4 minutes)
- Artéfacts liés au mouvement, du fait de la durée d'acquisition
- Résolution spatiale moindre que l'angio-scanner et l'angiographie.

Intérêt :

- L'apport diagnostique du TOF pour le diagnostic des sténoses des artères intracrâniennes de moyen calibre est controversé : certaines études, comparant l'angio-IRM après injection de gadolinium versus TOF, démontrent la supériorité du TOF (7), d'autres celle de l'angio-IRM injectée, cette dernière permettant de supprimer les artéfacts de flux (8).
- Détection des sténoses intracrâniennes: sensibilité : 70%, spécificité : 99% (comparée à l'angio-scanner et l'angiographie) (9).

IRM avec coupes axiales cervicales

Intérêt :

Visualisation de l'hématome de paroi de l'artère disséquée :

- Il apparaît sous la forme d'un hypersignal en croissant excentré par rapport à la lumière résiduelle, associé à une augmentation de calibre de l'artère.
- Le choix de la séquence la plus sensible pour sa détection n'est pas simple car l'intensité du signal de cet hématome évolue avec le temps : dans les trois premiers jours il est visible sous forme d'un hypersignal en densité de proton ou en T2 mais il est difficilement distinguable sur les séquences T1, où il est en isosignal ; les jours suivants, le diagnostic est plus aisé car il apparaît en hypersignal T1 et l'utilisation

d'une séquence T1 avec suppression des graisses permet d'améliorer sa détection en annulant l'hypersignal des tissus graisseux péri-vasculaires (2).

Limites

- Au stade hyperaigu (3 premiers jours) : hématome de paroi mal ou non visualisé car en isosignal T1.
- Occlusion de carotide : hypersignal intra-luminal pouvant correspondre à un hématome de paroi obstruant complètement la lumière ou un thrombus d'une autre origine.
- Dissection vertébrales : l'hématome de paroi n'est détecté que dans 32% des cas de dissection vertébrales intracrâniennes (10), il est aussi très difficile à voir dans la portion V2 du fait de l'asymétrie du calibre des 2 vertébrales fréquente à ce niveau et à l'importance du tissu graisseux péri-vasculaire (11).

Techniques en cours d'évaluation :

L'utilisation des champs élevés comme les IRM 3 Teslas présente des avantages théoriques dont l'ARM est une des meilleures illustrations et applications.

- L'ARM du polygone de Willis avec injection de gadolinium sur IRM à 3Tesla pourrait améliorer la sensibilité de l'ARM TOF pour le diagnostic des sténoses des artères intracrâniennes de moyen calibre (12).
- L'IRM de haute résolution à 1.5 ou 3T en coupes axiales, utilisant une antenne de surface (IRM de plaque), augmente la sensibilité de l'IRM pour détecter les dissections cervicales en montrant l'hématome dans 100% des cas (13).
- Les séquences T1 en coupes axiale haute résolution avec antenne de surface, avec saturation des flux et de la graisse après injection de gadolinium, centrées sur les anomalies artérielles intracrâniennes suspectées en TOF pourraient confirmer une angéite, en montrant la prise de contraste et l'épaississement de la paroi artérielle (14).
- L'IRM 3T avec injection de gadolinium a une fiabilité comparable, voir supérieure à l'ETO pour visualiser l'athérome de la crosse aortique (15).

Coûts :

Acte : 69€ (Code CCAM : ACQJ001 ou ACQJ004) Forfait IRM qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 150 à 250€

Propositions :

L'angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis est un examen à réaliser dans le bilan initial; le protocole associe des séquences injectées pour les TSA et sans injection en TOF pour les artères intracrâniennes. L'interprétation des résultats devra tenir compte des limites de la technique notamment pour les artères de petit diamètre.

Références :

1. Levy C, Laissy JP, Raveau V, Amarenco P, Servois V, Bousser MG, Tubiana JM. Carotid and vertebral artery dissections: three-dimensional time-of-flight MR

- angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994;190(1):97-103.
2. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance and catheter angiography for diagnosis of cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005;20:102-118.
 3. Phan T, Huston J, 3rd, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RD, Jr. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels: experience with 422 patients. *Stroke* 2001;32(10):2282-2286.
 4. Koелеmay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35(10):2306-2312.
 5. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001;220(1):179-185.
 6. Nonent M, Serfaty JM, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C, Chirossel P, Guias B, Heautot JF, Gouny P, Langella B, Buthion V, Jars I, Pachai C, Veyret C, Gouvrit JY, Lamure M, Douek PC; CARMEDAS Study Group. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study. *Stroke* 2004;35(3):682-686.
 7. Oelerich M, Lentschig MG, Zunker P, Reimer P, Rummeny EJ, Schuierer G. Intracranial vascular stenosis and occlusion: comparison of 3D time-of-flight and 3D phase-contrast MR angiography. *Neuroradiology* 1998;40(9):567-573.
 8. Yang JJ, Hill MD, Morrish WF, Hudon ME, Barber PA, Demchuk AM, Sevick RJ, Frayne R. Comparison of pre- and postcontrast 3D time-of-flight MR angiography for the evaluation of distal intracranial branch occlusions in acute ischemic stroke. *AJNR* 2002;23(4):557-567.
 9. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR* 2005;26(5):1012-1021.
 10. Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999;30(5):1083-1090.
 11. Mascalchi M, Bianchi MC, Mangiafico S, Ferrito G, Puglioli M, Marin E, Mugnai S, Canapicchi R, Quilici N, Inzitari D. MRI and MR angiography of vertebral artery dissection. *Neuroradiology* 1997;39(5):329-340.
 12. Villablanca JP, Nael K, Habibi R, Nael A, Laub G, Finn JP. 3 T contrast-enhanced magnetic resonance angiography for evaluation of the intracranial arteries: comparison with time-of-flight magnetic resonance angiography and multislice computed tomography angiography. *Invest Radiol* 2006;41(11):799-805.
 13. Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, Dittrich R, Kugel H, Niederstadt T, Kuhlenbäumer G, Ringelstein EB, Krämer S, Heindel W. Spontaneous acute dissection of the internal carotid artery: high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla with a dedicated surface coil. *Invest Radiol* 2006;41(2):105-111.
 14. Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49(6) : 471-479.
 15. Harloff A, Dudler P, Frydrychowicz A, Strecker C, Stroh AL, Geibel A, Weiller C, Hetzel A, Hennig J, Markl M. Reliability of aortic MRI at 3Tesla in patients with acute cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007

Écho-doppler des troncs supra-aortiques et transcrânien

Avantages :

- Examen non invasif, peut être répété facilement, réalisable au chevet du patient
- Exploration morphologique et hémodynamique des vaisseaux du cou
- Exploration complémentaire des artères intracrâniennes par le doppler trans-crânien

Limites :

- Opérateur dépendant
- Difficulté à étudier le système vertébro-basilaire chez les patients obèses ou à cou court
- Evaluation des sténoses limitée par la présence de calcifications, et les rétrécissements très serrés, pseudo-occlusifs, en raison de l'effondrement des vitesses de flux.
- Résolution spatiale du doppler trans-crânien limitée,
- Absence de fenêtre acoustique temporale pour le transcrânien chez 5 à 15% des patients

Intérêts :

Pour le diagnostic de dissection cervicale :

- Carotidienne : Sensibilité : 96%, spécificité: 92%

La possibilité de faux positifs nécessite de faire confirmer les résultats par l'IRM et ARM des TSA (1).

Le double chenal et l'hématome de paroi ne sont visualisés que dans 30% des cas (2).

Le site de la dissection est parfois situé en dehors des régions accessibles aux ultrasons, le diagnostic est alors seulement soupçonné sur un profil de sténose ou oblitération d'une artère non athéromateuse ; ou sur des anomalies de flux d'amont au doppler (augmentation franche des résistances, signal biphasique).

- Vertébrale :

Exploration plus délicate que celle des carotides bien que l'apport de l'écho-doppler couleur ait permis d'améliorer les performances, en particulier pour les localisations V1 et V2 avec la visualisation de signes directs (3). Par contre, pour les portions plus distales (V3), seuls les signes hémodynamiques sont observés (augmentation franche des résistances, signal biphasique). L'utilisation du doppler puissance, ou de produit de contraste, améliore la différenciation entre occlusion et subocclusion.

- L'écho-doppler n'a que peu d'intérêt pour le diagnostic des dissections des troncs supra-aortiques, il n'apporte que des signes indirects et le diagnostic doit être confirmé par IRM.

Pour le diagnostic des sténoses athéromateuses :

- Extracrâniennes : il permet d'augmenter la fiabilité de l'angio-IRM des TSA, et est requis pour poser ou non une indication chirurgicale. Ses sensibilité et spécificité pour détecter les sténoses > 70% sont respectivement de 87,5% et 75,7%, comparé à l'angiographie (4).
- L'Écho-doppler est très utile pour la recherche de l'athérome carotidien, il permet en outre d'analyser la plaque et d'estimer le risque de récurrence indépendamment du degré de sténose.

Doppler trans-crânien :

- Permet le diagnostic des sténoses intracrâniennes caractérisées par une asymétrie de vitesse droite / gauche avec accélération des vitesses du côté sténosé (sensibilité 94 à 100% et spécificité 99 à 100% pour les sténoses >50% de l'artère cérébrale moyenne comparé à l'angio-IRM ou l'angiographie intra-artérielle) (5,6).
- Permet le diagnostic des occlusions intra-crâniennes révélées par une absence de signal couleur et sonore avec des flux résistifs en amont (diminution de la vitesse diastolique et augmentation de l'index de résistance).
- Permet la détection de micro-embols : les signaux emboliques détectés en doppler trans-crânien sont surtout associés aux lésions artérielles emboligènes et plus particulièrement à l'athérome carotidien. Leur recherche n'a pas d'intérêt étiologique, ils servent surtout à apprécier le risque de récurrence précoce et à vérifier l'efficacité des traitements antiagrégants plaquettaires. Dans le cadre d'une origine cardio-embolique, cet examen ne peut pas faire l'objet d'une recommandation pour la pratique clinique du fait de sa faible sensibilité (détectés chez seulement 3,5% des patients avec un infarctus d'origine cardio-embolique) (7).
- Peut être utile pour le diagnostic de shunts droit-gauche en détectant dans les artères cérébrales des micro-bulles injectées en intra-veineux.
- Permet l'étude de la vasoréactivité cérébrale qui pourra donner des arguments pour une maladie des petites artères (CADASIL) (8).
- L'utilisation de produit de contraste ultrasonore améliore les performances du doppler notamment chez les patients ayant une mauvaise fenêtre ultrasonore

Coûts :

Acte : 75,60€ (Code CCAM :EBQM001) ou si associé à mesure épaisseur intima-média (Code CCAM :EBQM900) ou si associé à trans-crânien acte : 94,16€ (Code CCAM :EBQM003) ou si associé à doppler membre inférieurs acte :113,40€ (Code CCAM : EBQM002).

Proposition :

L'écho-doppler des troncs supra-aortiques couplé au doppler trans-crânien est un examen de première intention.

C'est la seule technique utilisable en pratique quotidienne qui permet d'explorer la paroi artérielle. L'écho-doppler associé à l'angio-scanner cervical peut ainsi être une alternative à l'angio-IRM.

Références :

1. Benninger DH, Georgiadis D, Gandjour J, Baumgartner RW. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke* 2006;37(2):377-381.
2. de Bray JM, Lhoste P, Dubas F, Emile J, Saumet JL. Ultrasonic features of extracranial carotid dissections: 47 cases studied by angiography. *J Ultrasound Med* 1994;13(9):659-664.
3. Bartels E, Flugel KA. Evaluation of extracranial vertebral artery dissection with duplex color-flow imaging. *Stroke* 1996;27(2):290-295.

4. Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, Kappelle LJ, Buijs PC, Wüst AF, van der Lugt A, van der Graaf Y. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002;33(8):2003-2008.
5. Baumgartner RW. Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(1):4-13.
6. Sharma VK, Tsivgoulis G, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke* 2007;38(12):3175-3181.
7. Poppert H, Sadikovic S, Sander K, Wolf O, Sander D. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit. *Stroke* 2006;37(8):2039-2043.
8. Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):17-21.

Angiographie conventionnelle

Avantages :

- Volume d'exploration large : depuis la crosse aortique jusqu'aux branches artérielles intracrâniennes les plus distales,
- Excellente résolution spatiale.
- Informations dynamiques.

Limites :

- Examen invasif
- Complications neurologiques dans 1% des cas (1).
- Utilisation d'iode
- Requiert souvent la présence d'un anesthésiste
- N'explore que la lumière artérielle, pas d'information sur la paroi.

Contre indications :

- Aux rayons X : grossesse
- A l'injection d'iode (contre indications relatives) : recommandations CIRTACI/SFR 2004 (www.sfrnet.org, rubrique Groupes de travail, CIRTACI):
 - Insuffisance rénale :
 - si créatininémie >120 $\mu\text{mol/l}$ (ou si clairance <60ml/min) : chercher une substitution (angio-IRM, écho-doppler des TSA) et si injection, créatininémie 48-72h après.
 - si créatininémie >200 $\mu\text{mol/l}$ (ou si clairance <30ml/min) : injection a priori refusée.
 - pas de dosage systématique de la créatinine, notamment si patient ambulatoire de moins de 65 ans non connus comme porteurs d'une affection au long cours et ne prenant pas régulièrement de médicaments.
 - Myélome (si protéinurie de Bence-Jones)
 - Hyperthyroïdie non traitée
 - Réaction allergiques

Intérêts :

Pour le diagnostic de dissection cervicale

L'angiographie a été pendant longtemps la méthode de référence, mais du fait de son caractère invasif, elle est actuellement remplacée par l'IRM avec angio-IRM (2). Elle est actuellement utilisée en cas de doute diagnostique (notamment pour les suspicions de dissection intra-cranienne et de la portion V3 des vertébrales), ou pour rechercher une dysplasie fibromusculaire sur les autres axes cervico-encéphaliques et sur les artères rénales (3). Cette indication tend à disparaître avec l'apparition des ARM à 3 Teslas et les dernières générations d'angio-scanner.

Pour le diagnostic des sténoses des artères intracrâniennes de moyen calibre :

L'angiographie est toujours l'examen de référence. En effet la résolution spatiale de l'angioscanner et de l'angio-IRM n'est pas encore suffisante pour visualiser de manière fiable les sténoses des artères de moyen et petit calibre (4).

Cependant l'angiographie elle-même n'a pas une sensibilité et une spécificité suffisantes pour le diagnostic des angéites primitives cérébrales. La biopsie leptoméningée et l'angiographie sont complémentaires dans cette indication (5).

Coûts :

Acte : 288€ (Code CCAM : EBQH008) et supplément pour radiologie interventionnelle (Code CCAM :YYYY270) avec coefficient modificateur Z (radiographie réalisée par radiologue) : $399 \times 1,218 = 485,98€$.

Propositions :

L'angiographie conventionnelle à visée diagnostique n'est réalisée qu'exceptionnellement (troisième intention), du fait de son caractère invasif et de ses complications potentielles. Elle ne devra être pratiquée qu'en cas de doute diagnostique, en particulier pour les suspicions de dissections, de dysplasie fibromusculaire et de vasculopathies cérébrales, ne pouvant être affirmées par les trois examens précédemment décrits (ARM, Angio-Scanner et Échodoppler) et après une lecture contradictoire de l'ensemble des examens non invasifs réalisés n'aboutissant pas à une analyse consensuelle.

Références :

1. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227(2):522-8
2. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance and catheter angiography for diagnosis of cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005;20:102-118.
3. Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J, Lepojarvi M, Sotaniemi K. Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology* 2003;45(2):71-77.
4. Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007;49(6):471-479.
5. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62(5):442-451.

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Bilan Cardiologique

Introduction

Epidémiologie

La proportion d'infarctus cérébraux liés à une pathologie cardio-embolique est évaluée à 20-25% toutes tranches d'âges confondues.

Chez les sujets âgés de moins de 55 ans cette proportion est plus faible, entre 8 et 9% (1,2).

Cette proportion peut néanmoins varier en fonction de deux paramètres :

- le type de cardiopathie considérée comme potentiellement emboligène. Cerrato rapporte un taux de 24% d'IC cardio-embolique chez les patients de 18 à 49 ans en incluant les cardiopathies jugées à risque mineur telles que les foramen ovale perméables, les anévrysmes isolés du septum inter-auriculaire ou les prolapsus de valve mitrale (3).
- le degré de développement socio-économique du pays. Ghandehari rapporte en Iran une étiologie cardiaque, dominée par les valvulopathies rhumatismales, chez 54 % des IC du sujet jeune (4).

Cardiopathies emboligènes :

Les pathologies cardiaques sont associées à un risque embolique variable (5,6).

Les pathologies jugées à risque majeur sont :

- les malformations cardiaques congénitales de type communication inter auriculaire ou inter ventriculaire ou transposition des gros vaisseaux,
- la fibrillation auriculaire,
- l'infarctus du myocarde à la phase aiguë,
- les valvulopathies rhumatismales,
- les endocardites (infectieuses, inflammatoires ou marastiques),
- les prothèses valvulaires mécaniques,
- les tumeurs cardiaques au premier rang desquelles les myxomes de l'oreillette, le fibroélastome,
- les myocardiopathies dilatées associées à une fraction d'éjection inférieure à 35 %,
- la présence de thrombus de l'oreillette gauche, du ventricule gauche, de l'auricule gauche ou de la crosse de l'aorte.

Les pathologies considérées à risque modéré ou faible sont :

- les anévrysmes ventriculaires,
- l'athérome aortique,
- les calcifications de l'anneau mitral,
- les rétrécissements aortiques calcifiés,
- les filaments de fibrine (strands) des valves mitrales et aortiques,

- le foramen ovale perméable,
- l'anévrisme isolé du septum inter auriculaire,
- les prolapsus des valves mitrales
- les anévrismes aortiques.

Objectif des explorations cardiaques :

Le plus souvent, les données cliniques neurologiques ne permettent pas d'orienter le diagnostic étiologique vers une origine cardiaque. Seule la survenue simultanée d'événements dans des territoires vasculaires différents peut être un élément évocateur. L'examen cardio-vasculaire peut apporter des éléments d'orientation en révélant l'existence d'une dyspnée, de palpitations, de douleurs thoraciques, d'un souffle cardiaque ou d'une thrombose veineuse profonde concomitante de l'IC. L'imagerie cérébrale peut révéler des arguments en faveur d'une origine cardio-embolique tels que la présence d'infarctus corticaux, multiples, dans des territoires distincts associés à des remaniements hémorragiques ou un signe de l'artère sylvienne blanche ou hyperdensité spontanée de l'artère cérébrale moyenne (7). Néanmoins seules les explorations cardiaques peuvent confirmer l'existence d'un mécanisme cardio-embolique.

Le principal objectif de ces explorations est d'identifier des pathologies cardiaques associées à un risque embolique majeur qui amèneraient le praticien à modifier sa stratégie thérapeutique au travers de l'introduction d'un traitement anticoagulant ou d'une prise en charge interventionnelle, chirurgicale ou endovasculaire.

Références

1. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years *Rev Neurol (Paris)*. 1999;155:575-82.
2. Otero Palleiro MM, Barbagelata López C. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients *Rev Clin Esp*. 2007;207:158-65
3. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:154-9.
4. Ghandehari K, Moud ZI. Incidence and etiology of ischemic stroke in Persian young adults. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:121-4.
5. Vahedi K, Amarenco P. Cardiac Causes of Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2:305-318.
6. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 18;51:1049-59.
7. Cho KH, Kim JS, Kwon SU, Cho AH, Kang DW. Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2379-83

Électrocardiogramme 12 dérivations (ECG)

Bénéfice

Le principal intérêt de l'ECG standard dans le bilan des IC est le dépistage d'un trouble du rythme cardiaque, principalement l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) et le flutter auriculaire. Le risque d'IC est le même chez les patients porteurs d'une AC/FA et ceux atteints d'un flutter auriculaire (1).

L'AC/FA est une pathologie dont la fréquence augmente avec l'âge, rare chez le sujet de moins de 55 ans (0,5 % de la population) elle est fréquente après 80 ans (8.8%) (2).

Tous âges confondus l'AC/FA représente 10% des étiologies des IC et la moitié des IC d'origine cardio-embolique (3).

Néanmoins, chez le sujet jeune l'IC est attribuable à une AC/FA dans uniquement 1.5 % (4).

La détection de ce trouble du rythme est déterminante dans la prévention secondaire car l'instauration d'un traitement anticoagulant réduit le risque de récurrence d'IC de 40% par rapport au traitement antiagrégant plaquettaire (5,6).

Par ailleurs, l'ECG permet de détecter d'autres anomalies comme les troubles de la conduction, l'hypertrophie ventriculaire ou auriculaire et les troubles de la repolarisation.

Limites

L'ECG standard permet de dépister les AC/FA permanentes, néanmoins 30% des AC/FA responsables d'IC sont paroxystiques et donc non décelées par l'ECG (2). Or, il est maintenant prouvé que l'AC/FA permanente et l'AC/FA paroxystique ont un risque comparable de complication cérébro-vasculaire (7).

Risques et contre-indications

Il s'agit d'un examen non invasif qui ne comporte aucun risque ou contre-indication.

Coût

L'ECG d'au moins 12 dérivations coûte 13,52€. (Code CCAM : DEQP003)

Proposition

L'ECG doit être pratiqué de façon systématique dans le bilan initial de l'IC du sujet jeune.

Références :

1. Leloir P, Humphries KH, Krahn A, Connolly SJ, Talajic M, Green M, Sheldon R, Dorian P, Newman D, Kerr CR, Yee R, Klein GJ. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2004;93:647-9.
2. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke.* 1995;26:1527-30.
3. Hart RG, Stroke prevention in atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2:51-5.
4. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1067-78.
5. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

- Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:831-8.
6. Hart RG, Pearce L.A. Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke.* 2004;35:948-51.
 7. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36:1115-9.

Enregistrement ambulatoire continu de l'ECG de 24 ou 48 heures

Bénéfices attendus :

L'enregistrement ambulatoire continu de l'ECG (holter-ECG) de 24h ou 48h permet de mettre en évidence un éventuel trouble du rythme paroxystique, passé inaperçu à l'ECG standard. Il permet de détecter une AC/FA chez 4.6% des patients ayant présenté un IC, d'après une récente méta analyse chez des patients plus âgés (1). Même si la prévalence de l'AC/FA est faible chez les patients jeunes, cet examen est utile en cas de normalité de l'ECG standard (2) et en l'absence de monitoring continu de l'ECG pendant la phase aiguë.

Il n'y a pas de données précisant l'utilité de cet examen en cas de AC/FA détectée sur l'ECG standard, à la recherche par exemple d'une maladie de l'oreillette.

Limites :

Il semble que plus la durée de l'enregistrement holter est longue, plus la probabilité de détecter une AC/FA est élevée (1,2). Néanmoins, aucune étude ne permet de fixer une durée optimale du monitoring ECG.

Risques et contre-indications :

Il s'agit d'un examen non invasif qui ne comporte aucun risque ou contre-indication.

Coût :

Le Holter ECG sur au moins 2 dérivations, avec enregistrement pendant au moins 24 heures coûte 77,01€. (Code CCAM : DEQP005)

Proposition :

L'enregistrement Holter ECG est proposé en deuxième intention en l'absence d'étiologie évidente.

Il n'est pas indiqué si l'ECG de repos montre une AC/FA.

Il faut privilégier les enregistrements de longue durée, ou à défaut répéter les enregistrements Holter ECG ou prolonger le monitoring.

Références:

1. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935-40.
2. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B. Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther*. 2006;23:854-60.

R-test

Bénéfices attendus :

Le R-test permet un enregistrement ambulatoire non invasif de l'ECG sur une période de 7 jours. Seuls sont enregistrés les troubles du rythme, le patient peut aussi déclencher l'enregistrement en cas de sensation de palpitations.

Le R-test permet une détection d'AC/FA chez 5,5 à 7,5% des patients ayant eu un IC et ayant un holter ECG sur 24 heures normal (1,2).

Limites

Idem Holter ECG.

Cet outil est peu disponible dans les services de cardiologie, cela limite son utilisation.

Risques et contre-indications

Il s'agit d'un examen non invasif qui ne comporte aucun risque ou contre-indication.

Coût

Le R-test pendant 7 jours coûte 539 €.

Proposition :

Le R-test est peu disponible et ne peut pas être proposé en première intention, il fait partie des examens de troisième intention, réalisés plus rarement mais avec un impact thérapeutique.

Il augmente la probabilité de détection de trouble du rythme paroxystique, ainsi il peut être proposé chez les patients pour lesquels les données clinico-radiologiques sont fortement évocatrices d'un mécanisme cardio-embolique.

Références:

1. Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, Roche F. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8:194-9.
2. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647-51.

Enregistrement ECG par Holter implantable

Bénéfices attendus :

Le holter implantable permet un enregistrement sur une période de un an du rythme cardiaque. Les enregistrements sont déclenchés soit par le patient soit par l'auto détection du logiciel. Les données peuvent être analysées à plusieurs reprises au cours de la période d'enregistrement (1).

Le bénéfice du Holter implantable par rapport aux autres techniques d'enregistrement de courte et moyenne durée n'a pas été étudiée dans le dépistage de troubles du rythme chez les patients ayant présenté un IC.

Limites

Il nécessite une compétence particulière pour être mis en place

Cet enregistrement est basé sur une analyse des complexes QRS, il permet donc une bonne évaluation des troubles du rythme ventriculaire et le bilan de syncopes mais est peu adapté à la détection de troubles du rythme supra ventriculaires. Ces derniers sont déduits sur la base d'observation d'épisodes de tachycardie ou d'arythmie observés sur l'analyse de fréquence des QRS.

Risques et contre-indications

Il s'agit d'une technique invasive liée à l'implantation du holter. Des complications infectieuses sont les principaux effets indésirables rapportés; ceux-ci restent toutefois anecdotiques.

Coût

Le prix du holter implantable n'est pas référencé. (Code CCAM : DEQA001)

Proposition :

Aucune donnée ne justifie à ce jour la réalisation de cet examen dans le bilan étiologique des IC du sujet jeune.

Références :

1. Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Insertable Loop Recorder Use for Detection of Intermittent Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2004;27(5):657–664

Explorations électrophysiologiques endocavitaires

Bénéfice :

L'objectif des explorations électrophysiologiques endocavitaires dans le bilan étiologique des IC est d'identifier l'existence d'une hyperexcitabilité auriculaire (vulnérabilité auriculaire) pouvant constituer un facteur prédisposant de la survenue d'épisodes de fibrillation auriculaire paroxystique.

Peu d'études se sont attachées à évaluer l'existence d'une vulnérabilité auriculaire chez les sujets jeunes victimes d'un IC d'étiologie indéterminée. Les résultats de ces études ne permettent pas d'élaborer de conclusion certaine, ainsi Somody et al rapportent une vulnérabilité auriculaire chez plus de 2/3 des patients alors que pour Kouakan et al il n'y a pas de différence de fréquence de vulnérabilité entre des sujets victimes d'IC et des sujets en bonne santé (1,2).

Limites :

Ne peut être réalisé qu'en centre spécialisé.

Interprétation encore sujette à caution, les valeurs normales et pathologiques restent à définir.

Risques et contre-indications :

Les risques sont ceux liés à une procédure endovasculaire aux quels il faut ajouter les risques d'induire un trouble du rythme mal toléré.

Coûts :

241,97€ (Code CCAM ; DEQF002)

Proposition

Pas d'indication à ce jour.

Références :

1. Somody E, Albucher JF, Delay M, Chollet F, Bonnet JP, Fourcade J, Guiraud-Chaumeil B, Puel J. Value of the study of latent atrial vulnerability in unexplained ischemic cerebrovascular accident of young subjects Arch Mal Coeur Vaiss. 1996;89:1365-73.
2. Kouakam C, Guédon-Moreau L, Lucas C, Zghal N, Mahe I, Klug D, Jarwe M, Lacroix D, Leys D, Kacet S. Long-term evaluation of autonomic tone in patients below 50 years of age with unexplained cerebral infarction: relation to atrial vulnerability. Europace. 2000;2:297-303.

Radiographie thoracique

Bénéfice :

La radiographie thoracique de face et de profil permet une évaluation rapide de la morphologie du cœur et de la crosse de l'aorte. Elle permet l'identification d'arguments évocateurs de myocardiopathies hypertrophiques, de valvulopathies ou de péricardite ainsi que la recherche de pathologies de la crosse de l'aorte (1,2).

Elle permet en outre de mettre en évidence les malformations artério-veineuses (maladie de Rendu Osler) les plus volumineuses avec une sensibilité de 70% (3).

Limites :

Cet examen ne permet pas une évaluation fine de la morphologie cardiaque et aortique.

Risques et contre-indications:

Il s'agit d'un examen irradiant, toutefois le niveau d'irradiation lié à cet examen demeure très faible.

Coût :

21,28€ (Code CCAM : ZBQK002)

Proposition :

La radiographie pulmonaire doit être effectuée chez les patients victimes d'un IC dans le bilan de deuxième intention.

Références

1. Wilterdink JL, Furie KL, Easton JD. Cardiac evaluation of stroke patients. *Neurology* 1998;51:S23-6.
2. Krinsky GA. Diagnostic imaging of aortic atherosclerosis and its complications. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:437-43.
3. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler disease). *Respiration* 2007 ;74 :264-275

Échographie-doppler cardiaque par voie trans-thoracique (ETT)

Bénéfice

Il s'agit d'un examen non invasif, largement disponible. Il peut être réalisé sans ou avec injection d'agents de contraste (1).

L'Echographie-doppler cardiaque par voie Trans-Thoracique (ETT) peut être utilisée dans la détection de différentes affections potentiellement emboligènes :

- Thrombus du ventricule gauche : L'ETT possède une sensibilité de l'ordre de 92% et une spécificité de 88% (2).
- Masses cardiaques : L'ETT est la méthode conventionnelle de détection des masses cardiaques (3).
- Morphologie et fonction valvulaire : L'ETT permet une visualisation globale des valves cardiaques et la recherche de végétations.
- Morphologie et fonction cardiaque : L'ETT permet une excellente évaluation de la fonction du ventricule gauche et de la taille des cavités cardiaques (en particulier de l'oreillette gauche).
- Athérome aortique : L'évaluation des plaques athéromateuses de l'aorte ascendante et thoracique demeure extrêmement difficile par ETT. Cette technique ne peut pas être considérée comme utile dans cette indication.
- Foramen Ovale perméable (Shunts droit-gauche) : L'ETT en imagerie d'harmonique combinée à l'injection d'une émulsion saline ou glucosée a une sensibilité de 90.5% et une spécificité de 96.5 % dans la détection d'un shunt droit-gauche qu'il soit en rapport avec un foramen ovale perméable, une malformation artério-veineuse pulmonaire ou un défaut de fermeture de la paroi interventriculaire comparé à l'Echographie cardiaque par voie Trans-Oesophagienne (ETO) (4).

L'ETT permet aussi une évaluation globale de la morphologie et de la fonction myocardique permettant d'identifier la plupart des malformations cardiaques congénitales, les myocardiopathies hypertrophiques et dilatées.

Limites

L'ETT est limitée par son manque de sensibilité dans l'évaluation de certaines portions du cœur (telles que l'oreillette gauche, l'auricule gauche ou le septum inter-auriculaire) et de la crosse de l'aorte du fait de fenêtres acoustiques insuffisantes. Ce problème de fenêtre acoustique est d'autant plus vrai chez des patients obèses, insuffisants respiratoires chroniques ou porteurs d'implants mammaires.

Limites relatives à chaque condition :

- Thrombus du ventricule gauche : Le taux de faux positifs liés à des artéfacts apicaux, des trabéculations ou des faux tendons est élevé, proche de 17 % (5). L'ETT avec agents de contraste permet de diminuer la fréquence de ces faux positifs.
- Thrombus de l'auricule gauche : L'ETT ne peut donner que des informations sur la nature de la myocardiopathie responsable de la dilatation de l'oreillette gauche et/ou du trouble du rythme cardiaque souvent associés à la présence de ce thrombus.
- Masses cardiaques : L'ETT est limitée par la détection des masses de petites tailles et de localisation auriculaire. De plus elle ne permet pas de caractérisation tissulaire ce qui lui confère un faible pouvoir discriminant dans le diagnostic différentiel entre thrombus, tumeur et végétations.

- Athérome aortique : L'évaluation des plaques athéromateuses de l'aorte ascendante et thoracique demeure extrêmement difficile par ETT. Cette technique ne peut pas être considérée comme utile dans cette indication.
- Foramen Ovale perméable : permet la détection d'un anévrisme du septum inter-auriculaire associé avec une moins grande fiabilité que l'ETO
- Morphologie et fonction myocardique : Ne permet pas une mesure fiable du diamètre de l'auricule gauche chez tous les patients.

Risques et contre-indications :

L'ETT sans injection de contraste est un examen non invasif sans risque ni complication.

Coûts

Le coût d'une ETT est de : 95,66€ (Code CCAM : DZQM006)

Proposition :

L'Echographie cardiaque par voie Trans-Thoracique est proposée en première intention en l'absence d'une étiologie évidente (par exemple dissection artérielle).

Références :

1. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, Khandheria B, Alpert JS, Fitzgerald D, Heidenreich P, Martin ET, Messer JV, Miller AB, Picard MH, Raggi P, Reed KD, Rumsfeld JS, Steimle AE, Tonkovic R, Vijayaraghavan K, Weissman NJ, Yeon SB, Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Patel MR, Peterson E, Wolk MJ, Allen JM; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American Society of Echocardiography; American College of Emergency Physicians; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine. Appropriateness Criteria for Echocardiography. *JACC* 2007;50(2):188-203.
2. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Two dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus. A prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest*. 1983;83:228-32
3. Rustemli A, Bhatti TK, Wolff SD. Evaluating cardiac sources of embolic stroke with MRI. *Echocardiography*. 2007;24:301-8
4. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, Masani N, Feinstein SB, Ten Cate FJ. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8:S2-12.
5. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Two dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus. A prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest*. 1983 Feb;83(2):228-32.

Échographie-doppler cardiaque par voie trans-oesophagienne (ETO)

Bénéfice

L'Echographie cardiaque trans-oesophagienne (ETO) permet de s'affranchir des problèmes de fenêtre acoustique rencontrés au cours de l'ETT. De plus, la proximité de la sonde de l'oreillette gauche rend cette technique particulièrement sensible à la détection de thrombus dans l'oreillette gauche ou de plaques d'athérome sur la crosse de l'aorte (1,2).

Dans une population jeune victime d'IC, l'ETO multiplie par 4 la fréquence de la détection d'une cause cardiaque emboligène en comparaison à l'ETT (33% vs 8%). L'ETO est notamment supérieure dans la détection des pathologies cardiaques associées à un risque élevé telles que le thrombus de l'auricule gauche ou les thrombus aortiques. Ainsi l'ETO conduit à modifier ou confirme l'intérêt d'une stratégie thérapeutique chez 9% des patients (3,4).

L'ETO peut être utilisée dans la détection de différentes affections potentiellement emboligènes :

- Thrombus de l'auricule gauche : L'ETO a une sensibilité et une spécificité dans cette indication de l'ordre de 93 à 99%. La sensibilité pourrait encore être améliorée par l'utilisation d'agents de contraste, cependant le mauvais remplissage de l'auricule gauche ne rend pas cette technique réellement supérieure (5,6). L'ETO permet aussi de révéler la présence d'échos de contraste spontanés dans l'oreillette gauche et d'apprécier la vitesse de vidange de l'auricule gauche qui sont tous les deux prédictifs d'évènements thromboemboliques et peuvent être utiles pour prendre la décision de mise sous AVK.
- Masses cardiaques : L'ETO est supérieure à l'ETT dans la détection des masses de petite taille et de localisation postérieure. Elle permet aussi une meilleure description anatomique (7).
- Athérome aortique : Les études de corrélations anatomo-échographiques ont révélé une sensibilité de 91% et une spécificité de 90% de l'ETO dans la détection des plaques athéromateuses de l'aorte ascendante et de l'aorte thoracique (8).

L'ETO permet par ailleurs une classification des lésions en 4 grades :

- Grade I : Normal
- Grade II : Epaissement intimal modéré
- Grade III : Plaque avec chape fibreuse intacte et cœur lipidique ou fibreux, épaissement intima-média < 5mm
- Grade IV : Plaque avec un cœur de cholestérol, une épaisseur intima-média \geq à 5mm ou présence de calcifications.

Le risque d'IC est significativement plus élevé chez les patients ayant une plaque aortique non calcifiée de plus de 4 mm d'épaisseur. Ces plaques, hypoéchogènes, sont considérées comme étant plus à risque de rupture et d'induction de phénomènes thrombotiques (9).

- Morphologie et fonction valvulaire : L'ETO complète l'ETT dans l'évaluation de la morphologie et de la fonction valvulaire. La recherche d'endocardite sur valve native

- Foramen Ovale perméable : L'ETO avec épreuve de contraste demeure la technique de référence dans la recherche de shunt droit gauche (1).
- Morphologie et fonction myocardique : L'ETO permet une excellente évaluation de la morphologie et de la fonction myocardique.
- Recherche de shunt droit gauche intra-pulmonaire dont l'une des causes est l'existence de malformation artério-veineuse pulmonaire (Maladie de Rendu Osler) : L'ETO avec épreuve de contraste a, dans les mains d'un opérateur entraîné, une sensibilité de 93%, une spécificité de 53%, une valeur prédictive positive de 51% et une valeur prédictive négative de 93%. La sensibilité et la valeur prédictive négative sont proches de 100% lorsque l'on associe une radiographie thoracique de face et une échographie cardiaque transthoracique avec épreuve de contraste (10).

Limites

Bien que cette technique soit largement disponible et puisse être effectuée au chevet du patient elle requiert des compétences particulières pour sa réalisation et son interprétation qui peuvent en limiter l'utilisation. Le nombre d'incidences possibles est limité par rapport à l'ETT. D'autre part il s'agit d'une technique semi-invasive qui est généralement réalisée sous sédation, modérée le plus souvent mais qui justifie parfois la réalisation d'une anesthésie générale. Dans ce contexte, cette technique nécessite la présence de plusieurs personnes représentées par un médecin, une infirmière (11).

- Thrombus du ventricule gauche : L'ETO est jugée inférieure à l'ETT dans cette indication en raison de son éloignement de la zone explorée.
- Thrombus de l'auricule gauche : Le caractère polylobé de l'auricule gauche chez 80 % des patients peut rendre l'analyse difficile, de plus un muscle pectiné épais peut en imposer pour un thrombus.
- Masses cardiaques : L'ETO reste limitée dans l'analyse tissulaire des masses cardiaques et l'orientation étiologique éventuelle.
- Morphologie et fonction myocardique : L'ETO peut se révéler inférieure à l'ETT dans l'analyse de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche.

Risques et contre-indications :

L'ETO est contre-indiquée dans les situations suivantes : chirurgie œsophagienne récente avec sutures œsophagiennes, saignement récent de varice œsophagienne, diverticule œsophagien, suspicion de tumeur œsophagienne, irradiation médiastinale, instabilité du rachis cervical (traumatisme ou polyarthrite rhumatoïde), ou en cas d'agitation excessive.

De part son caractère invasif l'ETO peut être responsable de complications mineures (0.5 à 1% des cas), telles que des traumatismes des muqueuses durant l'insertion ou la manipulation de la sonde, de l'induction de troubles du rythme (syncopes vagales, AC/FA) ou de réactions allergiques à la sédation. Des complications majeures, rares (<0.02%) telles que des

perforations gastriques ou œsophagiennes responsables de saignements fatals de même que des infarctus du myocarde ou des inhalations secondaires peuvent aussi survenir (Min et al., 2005).

Coût

Le coût d'une ETO est de 143.08€ (Code CCAM : DZQJ001)

Proposition :

L'ETO est proposée en complément de l'ETT.

L'ETO est supérieure à l'ETT pour la recherche des principales étiologies cardio-emboliques (exploration de l'oreillette, de l'auricule gauche, du septum inter-auriculaire et de la crosse de l'aorte).

En présence d'une AC/FA, l'ETO sera discutée dans le cadre du bilan étiologique d'une cardiopathie sous-jacente.

Si l'ETO est contre-indiquée, un angio-scanner cardiaque ou une angio-IRM cardiaque pourront être proposés.

Références:

1. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37:2531-4.
2. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, Khandheria B, Alpert JS, Fitzgerald D, Heidenreich P, Martin ET, Messer JV, Miller AB, Picard MH, Raggi P, Reed KD, Rumsfeld JS, Steimle AE, Tonkovic R, Vijayaraghavan K, Weissman NJ, Yeon SB, Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Patel MR, Peterson E, Wolk MJ, Allen JM; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American Society of Echocardiography; American College of Emergency Physicians; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine. Appropriateness Criteria for Echocardiography. *JACC* 2007;50(2):188-203.
3. Musolino R, La Spina P, Granata A, Gallitto G, Leggiadro N, Carerj S, Manganaro A, Tripodi F, Epifanio A, Gangemi S, Di Perri R. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:121-8.
4. Woods T. Transesophageal echocardiography and stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:255-62.
5. Meenan RT, Saha S, Chou R, Swartztrauber K, Krages KP, O'Keefe-Rosetti M, McDonagh M, Chan BK, Hornbrook MC, Helfand M. Effectiveness and cost-effectiveness of echocardiography and carotid imaging in the management of stroke. *Evid Rep Technol Assess*. 2002:1-10.
6. Isbell DC, Dent JM. The role of transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004;22:113-26.
7. Laissy JP, Fernandez P, Mousseaux E, Dacher JN, Crochet D. Cardiac tumors. *J Radiol*. 2004;85:363-9.

8. Vaduganathan P, Ewton A, Nagueh SF, Weilbaecher DG, Safi HJ, Zoghbi WA. Pathologic correlates of aortic plaques, thrombi and mobile "aortic debris" imaged in vivo with transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:357-63.
9. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation.* 1997;96:3838-41.
10. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F. Pulmonary Vascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler Disease). *Respiration* 2007 ;74 :361-378
11. Min JK, Spencer KT, Furlong KT, DeCara JM, Sugeng L, Ward RP, Lang RM. Clinical features of complications from transesophageal echocardiography: a single-center case series of 10,000 consecutive examinations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:925-9.

Angio-scanner cardiaque

Bénéfice :

L'angio-scanner hélicoïdal permet une évaluation de la morphologie et de la fonction cardiaque. Cette technique possède une bonne capacité d'évaluation des lésions calcifiées.

Cet examen a été à ce jour peu évalué dans le bilan étiologique des IC. Il pourrait présenter un intérêt dans l'évaluation des valvulopathies, notamment associées à des calcifications, et la détection des plaques athéromateuses aortiques. Dans le cadre de la détection d'une pathologie aortique, le scanner hélicoïdal a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 82 %. Ces résultats sont inférieurs à ceux de l'ETO qui reste la technique de référence (1). Néanmoins cette technique peut être discutée comme alternative à l'ETO en cas de contre-indication à l'ETO ou de refus du patient.

Limites :

Cette technique utilise des agents de contraste néphrotoxiques et s'accompagne d'une irradiation.

Les volumes du ventricule gauche évalués par les scanners nouvelle génération (MDCT) sont significativement plus importants que ceux mesurés en IRM alors que les mesures de la fraction d'éjection sont significativement plus faibles (2). Ces éléments rendent cette technique peu sensible à l'évaluation de la fonction myocardique.

Les évaluations morphologiques et fonctionnelles nécessitent une régularité de la contraction myocardique. Cette technique n'est pas adaptée en présence d'un trouble du rythme

Risques et contre-indications :

Les risques sont dominés par le non-respect des contre-indications qui sont dominées par l'allergie à l'iode et l'insuffisance rénale.

Coût

Le coût est de 27€ (Code CCAM : ECQH010) Forfait Scanner qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 100 à 150€

Proposition

L'Angio-scanner cardiaque n'est pas proposé dans le bilan étiologique habituel de l'IC.

Il pourra éventuellement être réalisé si l'ETO et l'angio-IRM cardiaque sont contre indiquées.

Il peut aussi être proposé lors de doute diagnostique concernant un thrombus de l'auricule gauche ou pour préciser les rapports anatomiques d'une masse intracardiaque avec les structures médiastinales adjacentes.

Références :

1. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, Fisman EZ, Stroh CI, Itzchak Y, Vered Z, Motro M. Dual-helical CT for detecting aortic atheromas as a source of stroke: comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology*. 1998;208:153-8.
2. Schlosser T, Mohrs OK, Magedanz A, Voigtländer T, Schmermund A, Barkhausen J. Assessment of left ventricular function and mass in patients undergoing computed

tomography (CT) coronary angiography using 64-detector-row CT: comparison to magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2007;48:30-5.

Angio-IRM cardiaque

Bénéfice :

Il s'agit d'une technique très faiblement invasive et non irradiante capable de fournir des images d'une haute résolution. Son principal avantage est de ne pas être limitée par les fenêtres acoustiques. A l'inverse du scanner cardiaque elle n'utilise pas d'agent de contraste néphrotoxique.

Elle permet une visualisation de la structure cardiaque, de la fonction ventriculaire, de la perfusion myocardique, de la viabilité tissulaire et des maladies valvulaires. En outre, elle permet une évaluation concomitante de tout le réseau artériel, notamment à destinée cérébrale.

L'IRM cardiaque peut être utilisée dans la détection de différentes affections potentiellement emboligènes :

- Thrombus du ventricule gauche : une étude suggère la supériorité de l'Angio-IRM cardiaque à l'ETT dans cette indication mais ne permet toujours pas d'obtenir une sensibilité de 100% (1).
- Thrombus de l'auricule gauche : l'IRM semble avoir la même sensibilité que l'ETO dans la détection de cette anomalie. La faible contractilité de l'auricule au cours de l'AC/FA et sa morphologie habituellement élargie contribue à l'efficacité de cette technique.
- Masses cardiaques : l'IRM cardiaque représente la technique d'investigation de choix des processus expansifs intracardiaques car elle permet de confirmer la présence ou l'absence de masse, la localisation de la masse et ses rapports avec les structures avoisinantes, de s'assurer de l'absence d'autres masses concomitantes et de caractériser la composition tissulaire de la masse en fonction de ces caractéristiques IRM (2,3).
- Athérome aortique : peu de données de la littérature sont disponibles pour évaluer le bénéfice de l'IRM par rapport à l'ETO. Il semble que la concordance entre les deux examens soit élevée (80 %) (4). L'IRM pourrait apporter des données complémentaires sur les caractéristiques histologiques de la composition de la plaque (5).
- Morphologie et fonction valvulaires : l'IRM permet une bonne évaluation de la morphologie valvulaire en dehors de la présence de calcifications (6). Dans le cadre de l'évaluation des sténoses de la valve aortique la sensibilité et la spécificité de l'IRM cardiaque sont supérieures à celles de l'ETO (respectivement 78 et 89% vs 70 et 70%) (7).
- Détection des Foramen Ovale Perméable (FOP) : la démonstration IRM d'un FOP est apportée par la détection simultanée d'un signal dans l'oreillette gauche et l'oreillette droite (séquence T1-gado). La réalisation de la manœuvre de Valsalva par le patient est favorisée par l'absence de sédation. Dans une étude ayant comparé la capacité de détection du FOP en IRM par rapport à l'ETO, l'IRM a identifié tous les FOP vus en ETO.

- Morphologie et fonction cardiaque : L'IRM permet une évaluation de la fraction d'éjection relativement fiable comparativement aux données échographiques.

Limites

Elles sont relatives aux contraintes et contre-indications usuelles de l'IRM que sont les pacemakers, les défibrillateurs implantés, les implants cochléaires et certains clips cérébraux. Son accès peut être limité par des caractéristiques propres du patient, claustrophobie ou obésité morbide, ou des problèmes de disponibilité. Enfin elle nécessite une bonne coopération du patient qui doit être capable de suspendre sa respiration le temps des acquisitions.

- Thrombus du ventricule gauche : L'IRM cardiaque est limitée par les artéfacts liés aux flux lents responsables de faux positifs.
- Thrombus de l'auricule gauche : L'irrégularité de la contraction de l'auricule au cours de l'ACFA peut rendre difficile la détection d'un éventuel thrombus. La petite taille de l'auricule peut aussi rendre la détection d'un thrombus difficile.
- Morphologie et fonction valvulaires : L'IRM est prise en défaut par la présence de calcifications (6).
- Détection des FOP : La résolution spatiale de l'IRM demeure à ce jour insuffisante pour évaluer la taille du PFO. La capacité de l'IRM à identifier et mesurer la taille d'un anévrisme du septum inter auriculaire reste indéterminée
- Morphologie et fonction cardiaque : L'évaluation fonctionnelle est rendue difficile lors de contractions cardiaques irrégulières (ACFA) et ne peut être considérée comme fiable dans cette condition.

Risques et contre-indications :

Les contre-indications sont celle habituelles de la réalisation d'une IRM (cf limites)

Dans le respect de ces contre-indications l'IRM cardiaque ne comporte aucun risque spécifique.

Il peut aussi être proposé lors de doute diagnostique concernant un thrombus de l'auricule gauche ou pour préciser les rapports anatomiques d'une masse intracardiaque avec les structures médiastinales adjacentes.

Coût :

Le coût de l'IRM cardiaque est de 69 € (Code CCAM : DZQN001) Forfait IRM qui varie selon la machine, sa date de mise en service et son activité 150 à 250€

Proposition :

L'Angio-IRM cardiaque n'est pas proposé dans le bilan étiologique de l'IC.

Elle pourra éventuellement être réalisé si l'ETO est contre indiquée.

Références :

1. Mollet NR, Dymarkowski S, Volders W, Wathiong J, Herbots L, Rademakers FE, Bogaert J. Visualization of Ventricular Thrombi With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients With Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2002;106:2873-2876
2. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004;25:1940-65.
3. Hoffmann U, Globits S, Schima W, Loewe C, Puig S, Oberhuber G, Frank H. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol*. 2003;92:890-5.
4. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Shinnar M, Chesebro JH, Fuster V. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation*. 2000;101:2503-9.
5. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, Ellington E, Ferguson MS, Hatsukami TS. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105:181-5.
6. Vogel-Claussen J, Pannu H, Spevak PJ, Fishman EK, Bluemke DA. Cardiac valve assessment with MR imaging and 64-section multi-detector row CT. *Radiographics*. 2006 Nov-Dec;26(6):1769-84.
7. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. *Heart*. 2004;90:893-901.

Échographie doppler veineux

Bénéfice :

La question de rechercher une thrombose veineuse dans le bilan étiologique d'un infarctus cérébral se pose lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté. C'est en particulier le cas lorsque l'échocardiographie a révélé la présence d'un shunt droit-gauche.

La prévalence des thromboses veineuses profondes chez les patients victimes d'un IC et porteurs d'un FOP varie considérablement d'une étude à l'autre, probablement en raison du délai souvent long entre la survenue de l'IC et la recherche de thrombose (1,2). Il convient de rappeler que le mécanisme physiopathologique d'un IC en présence d'un FOP n'est pas élucidé et que l'embolie paradoxale n'est probablement pas le mécanisme le plus fréquent.

La sensibilité des ultra-sons pour les thromboses veineuses proximales est 94,2% et 63,5% pour les thromboses distales ; la spécificité globale est 93,8%. Chez les patients asymptomatiques, la sensibilité est 67% en proximal et 39% en distal. L'examen reste spécifique, 96,5%. (3).

Limites :

Permet le diagnostic des thromboses des veines fémoro-poplitées mais semble moins sensible pour les thromboses surales. De plus ne permet pas de distinguer avec certitude un thrombus récent d'une occlusion ancienne. (4).

Il est souvent impossible d'obtenir une bonne visualisation des veines iliaques.

Risques et contre-indications :

L'exploration par ultra-sons est non douloureuse, sûre, peu coûteuse.

Coût :

75,60€ (Code CCAM : EJQM003)

Proposition :

Examen à réaliser lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, mais aucune étude n'a confirmé l'intérêt de cette recherche.

Références :

1. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Am Heart J.* 1991 Apr;121(4 Pt 1):1264-6.
2. 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.
3. Goodcare S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006 ;10 :1-168.
4. Cramer SC, Maki JH, Waitches GM, D'Souza N, Grotta JC, Burgin WS, Kramer LA. Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J Neuroimaging.* 2003 Jul;13(3):218-23.
5. Orbell JH, Smith A, Burnand KG, Waltham M. Imaging of deep vein thrombosis. *British Journal of Surgery* 2008 ;95 :137-146.

Angio-Scanner Veineux

Bénéfice :

La question de rechercher une thrombose veineuse dans le bilan étiologique d'un infarctus cérébral se pose lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté. C'est en particulier le cas lorsque l'échocardiographie a révélé la présence d'un shunt droit-gauche.

La prévalence des thromboses veineuses profondes chez les patients victimes d'un IC et porteurs d'un FOP varie considérablement d'une étude à l'autre, probablement à cause du délai souvent long entre la survenue de l'IC et la recherche de thrombose (1,2). Il convient de rappeler que le mécanisme physiopathologique d'un IC en présence d'un FOP n'est pas élucidé et que l'embolie paradoxale n'est probablement pas le mécanisme le plus fréquent.

La veinographie directe par scanner permet après injection de contraste dans une veine du pied de visualiser le thrombus veineux. Cette technique est comparable à la veinographie conventionnelle avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96% pour les thromboses du mollet ou de la jambe. Elle serait plus adaptée pour le diagnostic d'une extension du thrombus dans les veines pelviennes ou dans la veine cave. Cette technique doit encore être évaluée (3).

La veinographie indirecte par scanner, le produit de contraste est administré dans une veine brachiale, semble aussi adaptée que les ultra-sons pour détecter les thromboses veineuses profondes (3). Cette technique permet l'étude des veines du mollet, du pelvis et de l'abdomen.

Limites

La veinographie par scanner expose le patient à une irradiation.

Risques et contre-indications :

L'irradiation inhérente à cette technique est parfois considérée comme une contre-indication chez les patients jeunes.

Coût :

25,27€ (Code CCAM : EMQH001) forfait Scanner :

Proposition :

Non proposé en raison de l'irradiation et du faible bénéfice comparé à l'écho-doppler

Références :

1. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Am Heart J. 1991 Apr;121(4 Pt 1):1264-6.
2. 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.
3. Orbell JH, Smith A, Burnand KG, Waltham M. Imaging of deep vein thrombosis. British Journal of Surgery 2008 ;95 :137-146.

Angio IRM veineuse

Bénéfice :

La question de rechercher une thrombose veineuse dans le bilan étiologique d'un infarctus cérébral se pose lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté. C'est en particulier le cas lorsque l'échocardiographie a révélé la présence d'un shunt droit-gauche.

La prévalence des thromboses veineuses profondes chez les patients victimes d'un IC et porteurs d'un FOP varie considérablement d'une étude à l'autre, probablement à cause du délai souvent long entre la survenue de l'IC et la recherche de thrombose (1,2). Il convient de rappeler que le mécanisme physiopathologique d'un IC en présence d'un FOP n'est pas élucidé et que l'embolie paradoxale n'est probablement pas le mécanisme le plus fréquent.

L'étude PELVIS (3) a montré que la probabilité de trouver une thrombose veineuse pelvienne avec l'IRM veineuse était plus élevée chez les patients ayant fait un IC cryptogénique (20%) que chez ceux dont l'étiologie était connue (4%, $p < 0.03$). Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études méthodologiquement indiscutables.

Trois techniques sont utilisables (4) :

- Veinographie IRM sans contraste : technique basée sur le flux veineux (veinographie en temps de vol ou en contraste de phase). Peu sensible sous le genou, semble aussi spécifique et sensible que les ultrasons ou la veinographie au dessus. Semble adaptée pour le diagnostic des thromboses pelviennes isolées.
- Veinographie IRM avec contraste : l'injection veineuse de contraste améliore la qualité de l'IRM.
- Visualisation directe du thrombus en IRM : utilise les propriétés paramagnétiques de la méthémoglobine. Permet d'obtenir une information sur le volume et l'âge du thrombus. Comparée à la veinographie cette technique semble très sensible et spécifique (5).

La plupart des études de veinographie IRM ont comparé cette nouvelle technique à la veinographie et rarement à l'écho-doppler (4).

Limites :

Technique nouvelle, dont les résultats prometteurs doivent être confirmés. Problème d'accès aux machines.

Risques et contre-indications :

Contre-indications habituelles d'une IRM et à l'injection de gadolinium.

Coût :

69€ (Code CCAM : ELQJ003) Forfait IRM

Proposition :

Technique nouvelle rarement comparée à l'écho-doppler dont les résultats sont à confirmer. Peut être réalisée lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, shunt droit – gauche en échocardiographie.

Références :

1. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Am Heart J.* 1991 Apr;121(4 Pt 1):1264-6.
2. 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.
3. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, Hinchey JA, Benesch C, Furie KL, Lutsep HL, Kelly E, Longstreth WT Jr. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke. Results of the Paradoxical Emboli From Large Vein in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004 ;35 :46-50.
4. Orbell JH, Smith A, Burnand KG, Waltham M. Imaging of deep vein thrombosis. *British Journal of Surgery* 2008 ;95 :137-146.
5. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89–98.

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Biologie et recherche de thrombophilie

Bilan biologique

Introduction

Certains tests biologiques doivent être réalisés systématiquement devant un IC afin de dépister certaines affections causales, les facteurs de risque ou les affections qui peuvent mimer un IC, ou influencer les décisions thérapeutiques (1).

Ces examens comprennent la numération et la formule sanguine, la numération plaquettaire, la CRP, le bilan de coagulation (temps de Quick, temps de céphaline activée, fibrinogène), la troponine, la glycémie à jeun, le bilan électrolytique, le bilan lipidique à jeun (Triglycérides, Cholestérol total, HDL et LDL), la fonction rénale (clairance de la créatinine et protéinurie recherchée à la bandelette), le bilan hépatique (transaminases, gamma glutamyl transférase et phosphatase alcaline) (2-6). Les β -HCG seront dosées chez toutes les femmes.

Certains autres examens usuels seront réalisés en deuxième intention selon le contexte : dosage de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, sérologie VIH et syphilitiques après interrogatoire sur l'exposition aux risques et accord du patient, hémocultures en cas de fièvre, bilan immunologique à réaliser sur des arguments cliniques ou biologiques d'orientation.

D'autres examens seront réalisés plus rarement comme le dosage des lactates et pyruvates sanguins à jeun et en post-prandial en cas de suspicion de mitochondriopathie, les lactates pourront être dosés dans le LCR. L'amoniémie sanguine et l'analyse des gaz du sang est à réaliser si une anomalie du métabolisme de l'urée ou des acides aminés est suspectée. En cas d'anomalie ces examens seront complétés par une chromatographie des acides aminés dans le sang ou les urines.

Références :

1. Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert H. Rosenwasser, Phillip A. Scott, and Eelco F.M. Wijdicks . Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711
2. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 ;131 :890-901.

3. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2575-9.
4. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999 May;30(5):981-5.
5. Muir KW, Tyrrell P, Sattar N, Warburton E. Inflammation and ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 2007 ;20:334–342.
6. Leys D. Les accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune. *Rev Med Int* 2003 ;24 :585-593.

Sérologie VIH

Épidémiologie :

Les infarctus cérébraux sont fréquents chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans les zones géographiques de forte prévalence de ce virus. Dans une série de 1087 AVC d'Afrique du Sud, 77 (6%) avaient une sérologie VIH positive (1). Il s'agissait le plus souvent d'IC (96%), chez des patients de moins de 46 ans (91%) dont les principales étiologies étaient des méningites ou des angéites infectieuses (28%), des coagulopathies (19%) ou des embolies cardiaques (14%). Une angéite extracrânienne ou intracrânienne associée au VIH était retrouvée une fois sur cinq.

Bénéfice :

La découverte d'une séropositivité au VIH permet non seulement d'envisager un traitement anti-rétroviral mais aussi d'approfondir l'enquête étiologique de l'infarctus cérébral. Il existe de nombreux mécanismes à l'origine d'un IC chez un patient infecté par le VIH (2) :

- Embolie cardiaque : Endocardite marastique ou infectieuse, dégénérescence valvulaire myxoïde, abaissement de la fraction d'éjection, myocardite à VIH, thrombus mural ;
- Angéite opportuniste : Infection opportuniste à tuberculose, cytomégalovirus, varicelle-zona, syphilis, toxoplasmose, cryptococcose, candidose et autres mycoses. Tumeurs opportunistes (lymphomes) ;
- Angéite à VIH en l'absence d'infection opportuniste, vasculopathies à VIH (vasoréactivité ou trouble focal de l'hémostase)
- Abus de drogue intra veineuse : Héroïne, cocaïne ;
- Athérosclérose accélérée par l'infection virale et par les anti protéases : dyslipidémie, résistance à l'insuline ;
- États prothrombotiques : Déficit en protéine S, Anticorps anti phospholipides, coagulation intravasculaire disséminée ;

Technique :

Sérologie sanguine, test ELISA.

Contre indication :

Pas de contre indication. Consentement du patient obligatoire.

Coût :

Code : 0388 dépistage par 2 techniques. 70B (70*0,27=18,90€)

Proposition :

Même en zone de faible prévalence, la sérologie VIH est un examen de deuxième intention en raison des multiples mécanismes par lesquels cette infection peut être associée à un IC et de l'existence de traitements spécifiques. Sa réalisation sera précédée par un interrogatoire sur l'exposition aux risques et un accord du patient.

Références :

1. Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ;78 :1320-1324.
2. Rabinstein AA. Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):37-44

Électrophorèse de l'hémoglobine

Mécanisme :

Parmi les maladies de l'hémoglobine, la Drépanocytose est celle qui se complique le plus souvent d'IC. Cette maladie génétique touche particulièrement les personnes originaires d'Afrique, des Antilles et d'Afrique du Nord ; elle est due à une mutation du gène de la bêta-globine (HbS). De transmission autosomale récessive, il faut deux copies de HbS ou une copie de HbS et une autre variante de la bêta-globine, comme HbC, pour que la maladie apparaisse (1). L'incidence des AVC est d'environ 600 / 100 000 patients par an, et la prévalence approche de 10% à l'âge de 50 ans (2).

Bien souvent, c'est la combinaison d'une anémie sévère et de phénomènes vaso-occlusifs qui conduisent à une ischémie cérébrale dont les conséquences sont des infarctus cérébraux silencieux et des troubles cognitifs (3).

Le doppler trans-crânien permet de détecter cette vasculopathie chez les enfants (4).

Technique

L'électrophorèse de l'hémolysât de globules rouges montre, chez l'homozygote, une bande unique d'une Hb anormalement lente, et chez l'hétérozygote la présence de deux bandes d'Hb, dont la plus rapide sera l'hémoglobine A et l'autre l'hémoglobine S.

On peut aussi trouver d'autres anomalies biologiques : des anomalies érythrocytaires sur le frottis sanguin, une anémie < 7 g/100 ml, microcytaire et hypochrome (parfois plus modérée). Une hyperbilirubinémie libre est le témoin de l'hémolyse.

La mutation peut aussi être cherchée en biologie moléculaire.

Coût

60B (16,20€)

Propositions :

Examen de deuxième intention, c'est avant tout l'origine ethnique qui conduira à la réalisation d'une électrophorèse de l'hémoglobine mais aussi des anomalies biologiques évocatrices (anémie).

Références :

1. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):839-45
2. Platt OS. Prevention and Management of Stroke in Sickle Cell Anemia. *Hematology* 2006. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;:54-7
3. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and the Brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001;:31-46
4. Adams RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol.* 2007 ;64(11):1567-74

Les toxiques

Fréquence :

La prise de certains toxiques est responsable d'IC, en particulier chez les sujets jeunes qui sont plus exposés. Dans une étude menée à Baltimore Washington il est retrouvé 12% de consommateurs de drogues dans la population de sujets jeunes victimes d'IC (1). La prise occasionnelle de toxiques semble moins volontiers associée aux IC que la consommation chronique, et il n'est pas rare de retrouver une prise d'alcool associée.

La prise de cocaïne et de crack est retrouvée dans 3 % des IC. Ils sont pour moitié ischémiques. Le principal mécanisme est le vasospasme. (2). L'utilisation de cocaïne se retrouve principalement dans une population de sujet jeune. La cocaïne serait la cause de l'IC chez 7,6% des sujets âgés de moins de 45 ans et de 0,39% dans la population générale (3).

La consommation aiguë festive ou chronique de cannabis fait aussi partie des causes rares d'IC (4,5).

Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques observés dans ces cas sont des troubles du rythme paroxystique avec embolie d'origine cardiaque, une hypotension orthostatique ou un pic hypertensif, une vasculopathie toxique ou inflammatoire, vasospasme, ou la perte de l'autorégulation vasculaire cérébrale.

L'opium, l'héroïne ou la morphine—sont responsables d'artérite pouvant induire un IC par diminution du taux de catécholamines. Un mécanisme embolique lors de l'injection, principalement du à l'adjuvant coupant la drogue peut aussi être responsable.

Enfin, l'« Ecstasy » qui agit sur les récepteurs NMDA augmente le risque d'accident vasculaire cérébral par vasoconstriction (6).

Diagnostic :

La recherche systématique de toxiques dans le sang et les urines pourrait être proposée (il n'y a pas de recommandations actuelles allant dans ce sens), avec cependant des limites inhérentes à la cinétique d'élimination des produits.

Concernant le cannabis par exemple, qui est très lipophile, la recherche dans les urines peut rester positive de 72 heures à 2 mois chez les consommateurs chroniques du fait d'un relargage progressif, alors que les consommateurs occasionnels ont une élimination rapide, d'où une recherche urinaire le plus souvent négative. Le dosage ne pourra donc être interprété que lorsqu'il sera positif, sans que l'on puisse dater la dernière prise.

Chez les patients jeunes victimes d'IC dits cryptogéniques, chez qui le doute sur une intoxication persiste, la recherche de toxiques dans les cheveux pourrait être proposée en deuxième intention, lorsque les dosages sanguins et urinaires restent négatifs.

Proposition :

La prise de toxiques (cannabis, cocaïne, amphétamines et opiacés) doit être recherchée systématiquement par l'interrogatoire.

Des dosages sanguins ou urinaires seront pratiqués systématiquement dans le bilan initial, en dehors d'une étiologie évidente (dissection). Ces tests peuvent n'être positifs que pendant quelques heures et doivent donc être réalisés dès l'admission du patient.

Références:

1. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz D. ILLICIT drug associated ischemic stroke in the baltimore washington young stroke study; *Neurology* 1998 ; 50 : 1688-1693
2. Johnson BA, Devous MD, Ruiz P, Ait-Daoud N. Treatment advances for cocaine-induced ischemic stroke : focus on dihydropyridine-class calcium channel antagonists *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1191-1198
3. Blanco M, Diez Tejedor E, Vivancos F, Barreiro P. Cocaine and Cerebrovascular disease in young adults *Rev Neurol.* 1999 ; 29 :796-800
4. Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. Occipital stroke shortly after cannabis consumption *Clin Neurol Neurosurg* 224; 106 : 305-308
5. Mateo I, Infante J, Gomez Beldarrain M, Garcia Monco JC. Cannabis and cerebrovascular disease *Neurologia* 2006; 21: 204- 208
6. Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Den Heeten GJ. NMDA (ecstasy) and its association with cerebrovascular accidents : preliminary findings *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21: 1001-1007

Ponction Lombarie

Bénéfice :

En général, l'étude du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) n'est pas réalisée dans le bilan étiologique des infarctus cérébraux. Il existe cependant un certain nombre d'étiologies pour lesquelles l'analyse du LCR peut se révéler utile comme au cours des infections virales, bactériennes ou fongiques du système nerveux central ou encore au cours des angéites cérébrales (1). Une réaction cellulaire modérée est habituelle au décours d'un IC et ne doit pas faire systématiquement évoquer un mécanisme infectieux ou inflammatoire (2).

Technique :

La ponction lombaire (PL) permet de réaliser de nombreuses analyses dans le LCR : cytologie, biochimie, bactériologie, mycologie, sérologies virales et bactériennes, immunologie, anatomopathologie.

Intérêts :

C'est principalement pour le diagnostic des angéites que la PL trouve son intérêt après un IC.

Pour les angéites post infectieuses (3,4):

Les angéites post infectieuses se rencontrent dans les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires. Elles sont favorisées par l'immunodépression acquise ou constitutionnelle.

Pour les angéites inflammatoires (4-6) :

L'étude du LCR est anormale dans 80 à 90% des angéites du SNC confirmées histologiquement : pléiocytose (plus de 75 cellules/mm³ en moyenne) et hyperprotéinorachie (1,7g/l en moyenne); une synthèse intrathécale d'immunoglobulines avec bandes oligoclonales est parfois mise en évidence mais non spécifique ; de même une xanthochromie et une hypoglycorachie ont été exceptionnellement rapportées.

La valeur prédictive négative si on associe la normalité de l'IRM à la normalité du liquide céphalo-rachidien est proche de 100% (7,8) et permet de ne pas effectuer d'examen invasifs (angiographie et biopsie) supplémentaires dans ce cas.

L'angiographie cérébrale reste un examen de référence dans le diagnostic de cette affection (alternance de rétrécissements et de dilatations segmentaires artérielles dans plusieurs territoires vasculaires). Toutefois la biopsie cérébrale reste nécessaire à la confirmation du diagnostic. (Cf Chapitre Biopsies)

Dans les angéites systémiques primaires ou secondaires à des collagénoses, l'étude du LCR n'a pas de spécificité et montre les mêmes anomalies que ci-dessus. C'est donc le reste des données cliniques et paracliniques qui orientent le diagnostic étiologique. (LEAD, Sarcoidose, Maladie de Behçet, Granulomatose de Wegener, Sclérose systémique, Syndrome de Sjögren, Cryoglobulinémies).

Pour les angéites associées à des néoplasies (4) :

Les néoplasies le plus pourvoyeuses d'angéites sont les cancers cutanées et les syndromes lymphoprolifératifs. Dans ce contexte, l'étude du LCR peut orienter le diagnostic sur les

mêmes critères de pléiocytose et d'hyperprotéinorachie. Elle peut également redresser le diagnostic et faire évoquer une atteinte tumorale méningée.

Risques et Contre indications :

L'effet secondaire le plus courant est la céphalée, parfois invalidante d'un syndrome post ponction lombaire.

Parmi les autres risques et effets secondaires possibles, mentionnons les saignements dans le canal rachidien, les méningites par contamination, les lésions de la moelle épinière ou des racines et les réactions allergiques à l'anesthésique s'il est utilisé. Cependant ces derniers effets sont extrêmement rares.

Les déviations de la colonne vertébrale rendent le geste difficile.

Les contre indications sont :

- L'hypertension intracrânienne avec évidence d'une lésion expansive du cerveau (œdème ischémique, infarctus du cervelet ...) qui pourra être dépistée par une imagerie cérébrale.
- Les infections cutanées au niveau de la région lombaire.
- Troubles de la coagulation, thrombopénie ou autres diathèses hémorragiques (médicamenteuses ou non)

Coût :

Prix de la Ponction : 26,50€ (Code CCAM : AFHB00) et coûts supplémentaires selon les analyses demandées dans le LCR.

Propositions :

La ponction lombaire est proposée en deuxième intention. Elle est réalisée lorsqu'une affection infectieuse ou inflammatoire est suspectée. Une réaction cellulaire modérée est habituelle au décours d'un IC et ne doit pas faire systématiquement évoquer un mécanisme infectieux ou inflammatoire.

Références :

1. Riou EM, Amlie-Lefond C, Echenne B, Farmer M, Sébire G. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis and treatment of arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2008 Jan;38(1):1-9
2. Sörnäs R, Ostlund H, Müller R. Cerebrospinal fluid cytology after stroke. *Arch Neurol.* 1972;26(6):489-501
3. Giang DW. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxins, and neoplasms. *Semin Neurol.* 1994;14(4):313-9.
4. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:317-336.
5. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol.* 1998;245(12):766-76
6. Calabrese L.H. Vasculitis of the central nervous system *Rheum Dis Clinics North America* 1995; 221:1059-1076.
7. Duna G.F, Calabrese L.H. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *The journal of Rheumatol* 1995 ;22 :662-7.

8. Harris K.G, Tran D.D, Sickels W.J, Cornell S.H, Yuh W.T.C. Diagnosing intracranial vasculitis. The role of MRI and angiography. Am J Neuroradiol 1994 ; 15 :317-330.

Bilan Immunologique.

Contexte évocateur:

Les angéites sont rarement à l'origine d'un accident vasculaire cérébral chez le sujet jeune (1-3). Cependant, des signes et symptômes comme par exemple une altération de l'état général, une fièvre d'étiologie inconnue, une anémie inflammatoire, une élévation de la VS, un syndrome de Raynaud, des manifestations cutanées, articulaires ou ophtalmologiques doivent faire suspecter la présence d'une angéite et conduire à la réalisation d'un bilan immunologique. Ce bilan pourra être complété par la réalisation d'une ponction lombaire ou de biopsies (Chapitres spécifiques).

Techniques :

Dosage des Anticorps Anti Nucléaires, Complément, Facteur Rhumatoïde, Cryoglobulines, Électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, Immuno électrophorèse des protéines sériques, Anticorps Anti SS-A, Anticorps Anti SS-B, Anticorps Anti Sm, Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires (c-ANCA et p-ANCA), enzyme de conversion, complété par des sérologies hépatite B et C, VIH et sérologie Borrelia Burgdorferi. (3)

Impact thérapeutique

Le diagnostic d'une angéite cérébrale a pour conséquence la mise en place d'un traitement par immunosuppresseurs, par corticoïdes ou par antibiotiques.

Coût

Proposition

Le bilan immunologique est à réaliser en deuxième intention sur des arguments cliniques et biologiques d'orientation et en l'absence d'autre étiologie mise en évidence.

Références

1. Ferro JM, Crespo M. Young adult stroke: neuropsychological dysfunction and recovery. Stroke 1988;19:982-986.
2. Ferro JM, Crespo M. Prognosis after transient ischemic attack and ischemic stroke in young adults. Stroke 1994;25:1611-1616.
3. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. Curr Opin Neurol 2004;17:317-336.

Bilan de thrombophilie

Introduction

Des anomalies sanguines sont impliquées dans 5 à 10% des Infarctus Cérébraux (1). Le terme de thrombophilie est habituellement utilisé pour décrire les troubles de l'hémostase qui prédisposent à la thrombose. La thrombophilie peut être constitutionnelle, acquise, mixte ou inconnue.

La prévalence des thrombophilies constitutionnelles dans les infarctus cérébraux n'est pas très différente de celle de la population générale. Le risque attribuable varie selon l'origine ethnique, le type de thrombophilie (anticoagulant coagulant circulant lupique ou anticorps anti-cardiolipine) et le mécanisme de l'infarctus (shunt droit-gauche, Foramen Ovale Perméable). Ainsi, la seule positivité d'un résultat ne permet pas d'affirmer la causalité et le risque que ce résultat soit une coïncidence peut atteindre 15% (2).

Le coût moyen en Europe d'un bilan de thrombophilie va de 250 à 750 Euros (3). En l'absence d'étude randomisée comparant le traitement anticoagulant au traitement antiplaquettaire chez ces patients, il n'est pas certain que la découverte d'une anomalie biologique modifie la prise en charge thérapeutique (4).

La présence d'une thrombophilie est un facteur de risque bien établi de thrombose veineuse, mais n'augmente pas le risque de thrombose artérielle (5). Il n'y a pas de justification à pratiquer systématiquement la recherche coûteuse d'une thrombophilie après un Infarctus Cérébral (6).

Le Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT ; www.geht.org) a élaboré un document de recommandations sur la thrombophilie dans lequel tout l'aspect physiologique et de technique de dosage apparaît.

Références :

1. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke : A selective review. *CNS Spectr* 2005;10(7):567-578
2. Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kalra L, Rudd AG, Wolfe CD, Markus HS. Ethnic differences in markers of thrombophilia: implications for the investigation of ischemic stroke in multiethnic populations: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1821-1827
3. Weber R, Busch E. Thrombophilien bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. *Nervenarzt* 2005;76:193-201
4. Bushnell C, Siddiqi Z, Morgenlander JC, Goldstein LB. Use of specialized coagulation testing in the evaluation of patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;56:624-627
5. Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, Erbe M, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis ? *Thrombosis research* 2008 ;121 :743-750
6. Factor V Leiden and Prothrombin 20210G>A Testing: A Disease-Specific Supplement to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, In Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2006 Edition. Consultable en ligne : http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/fv-pt.htm

Anticorps Anti Phospholipides

Les anticorps (Ac) anti phospholipides (APL) sont des auto anticorps dirigés contre différentes protéines associées aux phospholipide (PL) en particulier au niveau des cellules endothéliales et des plaquettes. Il s'agit d'une pathologie acquise de l'hémostase d'origine auto-immune. Le mécanisme pathogène de ces Ac est complexe, ils sont prothrombogènes et proinflammatoires (1). Le terme d'Ac APL regroupe les anti-cardiolipines, l'anticoagulant circulant lupique (LA) et les anticorps anti β 2-GP1. L'association entre thrombose et APL n'implique pas obligatoirement leur imputabilité, mais il existe une relation entre le taux d'Ac APL, et le risque de thrombose en particulier avec le LA. De plus des modèles animaux d'APL tendent à confirmer la responsabilité des APL dans la survenue d'une thrombose (2).

La survenue d'un IC dans un syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est due soit à une thrombose in situ soit à une vasculopathie cérébrale dans le cadre d'un Lupus. Il existe aussi d'autres mécanismes associés comme une embolie à point de départ valvulaire cardiaque (endocardite de Libman Sacks, thrombus intra cardiaque, valvulopathie du cœur gauche, dégénérescence myxomateuse de la valve mitrale) (3).

Prévalence :

La prévalence des Ac APL parmi les donneurs de sang est estimée à 10%, elle est de 4 à 21 % chez les patients présentant une thrombose et de 30 à 50 % chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé. Ces taux dans la population générale semblent surestimés et dépendent du critère biologique retenu pour la positivité. Actuellement pour les Ac anti-cardiolipines on ne retient plus que des taux > 30 UGPL. La pertinence de ces valeurs seuil est limitée par le côté artificiel des méthodes de quantification. La prévalence d'un Anticoagulant Circulant Lupique dans une population d'IC varie énormément (0-46%) (4). Dans la cohorte de Framingham, l'augmentation des Ac APL était associé à une augmentation du risque d'IC ou d'AIT chez les femmes (hazard ratio[HR], 2.6; risque absolu, 3.2%) mais pas chez les hommes (HR, 1.3; risque absolu, 4.5%) (5). Dans 13% des cas l'IC est la première manifestation d'un syndrome des APL, et dans 7% des cas il se révèle par un Accident Transitoire (6). La présence d'un anticoagulant circulant semble être à plus haut risque de thrombose que les anticorps anti-cardiolipine (7,8).

Technique :

La détection des APL repose sur différentes méthodes in vitro, comportant la recherche d'Ac par méthode Elisa et des tests de coagulation.

La recherche d'un Anticoagulant Lupique est possible sous AVK si l'INR est $< 3,5$ (6), elle reste néanmoins difficile et nécessite des conditions techniques particulières. Elle n'est pas possible sous héparine.

Critères de diagnostic :

Un Syndrome des Ac Anti Phospholipides peut être suspecté sur :

- des anomalies biologiques comme un allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA), une thrombocytopénie, une sérologie syphilitique faussement positive (exceptionnel), un complément C4 abaissé (exceptionnel), des anticorps Anti-Nucléaires positifs (faiblement) et parfois une anémie hémolytique auto immune, à

test de Coombs direct positif. Un TCA normal n'exclut pas la présence d'un anticoagulant circulant Lupique.

- des éléments cliniques comme une thrombose artérielle (cérébrale, oculaire, périphérique, myocardique, dermique, digitale, pulmonaire, mésentérique), une thrombose veineuse, des fausses couches, un livedo reticularis, une hypertension pulmonaire, une valvulopathie, un thrombus intra cardiaque ou une chorée (9).

Les critères internationaux du SAPL, cliniques et biologiques, ont été définis pour la première fois en 1999 (10) et révisés en 2006 (11).

Le diagnostic de SAPL est retenu si au moins un critère clinique et un critère biologique définis ci-dessous sont réunis.

Critères cliniques :

1. Thromboses

Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse ou capillaire de tout tissu ou organe. L'IC est un critère clinique de diagnostic d'un SAPL (12). La thrombose doit avoir été objectivée par des critères valides (résultat d'imagerie appropriée ou d'histopathologie univoque). Pour les résultats histopathologiques la thrombose doit exister en l'absence d'inflammation significative du vaisseau thrombosé.

2. Pathologie obstétricale

- une ou plusieurs mort(s) fœtale(s) d'un fœtus morphologiquement normal après 10 semaines de gestation, documenté par échographie ou examen direct du fœtus,
- ou, une ou plusieurs naissance(s) prématurée(s) d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines de gestation en rapport avec : une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire documentée,
- ou, au moins trois avortements spontanés consécutifs inexplicables avant 10 semaines de gestation, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle et d'une anomalie chromosomique maternelle et paternelle.

Critères biologiques :

1. Présence dans le plasma d'un Anticoagulant Lupique (LA), sur au moins deux prélèvements distants de plus de 12 semaines, mis en évidence d'après les recommandations de la société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH). Cette recherche est faussée en cas de traitement héparinique (faux positifs).

2. Anticorps Anti Cardiolipine (aCL) de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, présent à titre moyen ou fort (> 99^{ème} percentile ou > 30 GPL ou MPL mais cette valeur varie selon le kit de dosage utilisé), sur au moins deux prélèvements distants de plus de 12 semaines.

3. Anticorps Anti-β2 glycoprotéine-1 de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, présent à titre moyen ou fort (> 99^{ème} percentile), sur au moins deux prélèvements distants de plus de 12 semaines.

Coût :

Le coût des différentes analyses biologiques, estimé en B = BHN = 0,27 €, est le suivant :

Anticoagulant circulant	B20 x 3	16,2 €
Temps de thromboplastine diluée	BHN60	16,2 €
Anticorps anti phospholipides	B70	18,9 €
Anticorps anti cardiolipine IgG = IgM	B70 x 2	37,8 €
Anticorps anti β 2GP1 IgG = IgM	B70 x 2	37,8 €

Limites :

La présence d'APL peut être transitoire, associée à un épisode infectieux ou un traitement pharmacologique, dans ce cas elle ne rentre pas dans le cadre du SAPL. Le SAPL peut être primaire ou associé à d'autres affections auto-immunes, en particulier le lupus, SAPL secondaire (2,10).

La plupart des études concernant le lien entre IC et APL ont été effectuées antérieurement à la publication de ces critères, leurs résultats sont donc difficiles à exploiter. En effet les critères de diagnostic, en particulier biologiques, ne correspondent pas à ceux exigés actuellement, et la confirmation de la présence des Ac APL sur un second prélèvement distant du premier est rarement respectée, il existe néanmoins un faisceau d'arguments en faveur de leur association, en particulier chez les patients jeunes (2).

Dans l'étude APASS (9) une série de 1770 patients (720 (41%) Ac APL positifs et 1050 (59%) Ac APL négatifs) traités par aspirine ou warfarine, la présence d'aCL ou de LA au moment d'un premier IC n'influencait pas le risque d'un nouvel événement thrombotique à 2 ans. Cette étude ne respecte pas les critères de diagnostic biologique de SAPL car le diagnostic biologique ne reposait que sur un seul dosage positif. L'HAS va publier prochainement des recommandations sur le traitement du SAPL.

Propositions :

La recherche d'un SAPL (Anticorps Anti Cardiolipine et Anticoagulant Circulant Lupique et Anticorps anti β 2-GP1) est proposée en deuxième intention.

Un résultat négatif devra être contrôlé à distance.

Le diagnostic de SAPL ne sera définitivement retenu qu'après une deuxième analyse à 12 semaines du premier diagnostic biologique.

Références :

1. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):366-75.
2. Lim. W, Crowther M.A. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):494-9.
3. Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, Brumback RA. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Modern Pathology* 1993;6(6):644-653
4. Berge E, Friis P, Sandset PM. Hemostatic activation in acute ischemic stroke. *Thrombosis Research* 2001;101:13-21
5. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic

- attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004;35:736-741
6. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernández-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027.
 7. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-1832
 8. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20(2):105-112.
 9. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine C, Levin B, Triplett DA, Mohr JP; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291(5):576-84.
 10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-11
 11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
 12. Brey RL, Chapman J, Levine SR, Ruiz-Irastorza G, Derksen RH, Khamashta M, Shoenfeld Y. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*. 2003;12(7):508-13.

Déficit en protéine C, S, Antithrombine

Mécanisme :

Les protéines S, C et l'antithrombine sont des inhibiteurs de la coagulation. La protéine C après activation inhibe la coagulation en dégradant les facteurs V et VIII activés. La protéine S participe comme cofacteur à cette dégradation. L'antithrombine est principalement un inhibiteur de la thrombine et du facteur X activé mais également d'autres facteurs. Un déficit de l'un de ces 3 inhibiteurs entraîne un état d'hypercoagulabilité.

Technique :

Ces protéines sont sujettes à des déficits de plusieurs types selon que l'altération touche le dosage fonctionnel isolément ou conjointement au dosage immunologique, avec encore plusieurs sous-types d'altération selon la protéine et les méthodes. Le travail du GEHT apporte les précisions techniques pour ces dosages.

Le traitement par héparine non fractionnée entraîne une diminution de l'antithrombine de 10 à 20%. Le dosage doit donc être vérifié après 10 jours d'arrêt du traitement si une diminution est constatée sous héparine. Les AVK diminuent les taux de protéine S et protéine C. Le dosage ne doit être effectué que 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Coût :

Le coût de chaque analyse est d'environ BHN50 avec un B à 0.27 € soit entre 11 et 13.5 € chaque analyse.

Limites :

L'interprétation d'un déficit reste difficile car la protéine C et l'antithrombine diminuent par consommation à la phase aiguë d'un épisode thrombotique, au cours d'une chirurgie ou d'une coagulation intravasculaire disséminée. Les 3 protéines anticoagulantes sont également diminuées au cours des hépatopathies par défaut de synthèse.

La protéine S, et de façon moins marquée l'antithrombine, diminuent au cours de la grossesse ou au cours d'un traitement par œstrogènes.

La découverte d'un déficit de l'un de ces 3 facteurs nécessite donc d'être contrôlé à distance (en général à 12 semaines).

Prévalence :

Ces déficits sont peu fréquents dans la population générale. Les résultats des études prospectives concernant des cohortes limitées sont donc contradictoires (1-3).

Concernant les études rétrospectives, une étude japonaise concernant 26 800 patients présentant une pathologie cardiovasculaire met en évidence la survenue plus précoce d'IC chez les patients présentant un déficit en protéine C (4). Au contraire, l'étude de 150 patients ayant présenté un IC et porteurs d'un déficit en protéines S, C ou antithrombine et de leurs parents de premier et deuxième degré ne met en évidence aucune différence significative entre les sujets porteurs d'un déficit et leurs parents sans déficit (5).

Une méta analyse publiée en 2005, concernant 18 études cas/contrôles, met en évidence une corrélation possible entre la survenue d'un IC et la présence d'un déficit en protéine C. La

prévalence du déficit en protéine C chez des enfants ayant présenté un IC exprimée odds ratio est de 6.49 (2.96-14.24) pour un intervalle de confiance de 95% (6). Les résultats ne sont pas significatifs concernant la protéine S et l'antithrombine. Ces résultats significatifs pour la protéine C sont obtenus chez des enfants et ne sont pas reproduits dans une population adulte.

Au total, la rareté des déficits en protéines S, C et antithrombine rend difficile la mise en évidence de leur implication dans la survenue d'un IC en particulier chez le sujet jeune sans facteur de risque vasculaire. Il serait nécessaire de mettre en œuvre une étude prospective de grande ampleur afin de confirmer cette implication.

Propositions :

Il n'y a pas de justification à pratiquer systématiquement la recherche d'un déficit en protéine C, S ou en antithrombine après un Infarctus Cérébral. Le dosage des protéines S, C et de l'antithrombine peut être proposé lors d'un infarctus cérébral chez un sujet jeune lorsqu'il existe des antécédents personnels ou familiaux thrombotiques artériels et/ou veineux évocateurs ou des fausses couches ou un Foramen Ovale Perméable. La prise en charge thérapeutique après un IC n'est pas définie.

Ce bilan est à effectuer en l'absence d'un traitement AVK pour les protéines C et S, et de traitement par estrogènes pour la protéine S. En cas d'anomalie, il devra être toujours contrôlé sur un deuxième prélèvement. Une antithrombine diminuée sous héparine non fractionnée justifie d'un contrôle à distance du traitement.

Références :

1. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32(8):1793-9.
2. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, Ruggeri M, Pogliani EM, Gamba G, Rossi E, Baudo F, Manotti C, D'Angelo A, Palareti G, De Stefano V, Berrettini M, Barbui T. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996;100(5):530-6.
3. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002;360(9345):1540-5.
4. Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Studies on congenital protein C deficiency in Japanese: prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive diseases. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(1):11-6.
5. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998;92(7):2353-8.
6. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(4):402-5.

Résistance à la Protéine C Activée (RPCA) et mutation Leiden du Facteur V

Mécanisme :

La RPCa constitutionnelle a été décrite en 1993, et un an plus tard son "substratum" génétique était trouvé : la mutation Leiden du facteur V (1,2).

Cette mutation explique 90 à 95 % des RPCa, pour les autres cas une RPCa peut être expliquée par un déficit en Protéine S, un anticoagulant lupique, un traitement anticoagulant.

Technique :

Les techniques de mesure de la RPCa sont variables allant de la simple mesure d'un TCA en présence et en absence de protéine C activée à un test en plasma pré dilué en plasma déficient en Facteur V pour être plus spécifique de la mutation. Les techniques historiques sont sensibles à de nombreuses autres perturbations que la RPCA (augmentation du VIII, lors de la grossesse notamment, traitements anticoagulants, altération du TCA...). Les tests récents sont devenus spécifiques de la mutation V Leiden qu'ils dépistent parfaitement, ils sont insensibles à la présence d'héparine et d'AVK (3). La RPCA de la grossesse semble être en fait une non spécificité des tests qui traduisent l'augmentation du VIII. Un groupe de travail apporte au nom de l'HAS les précisions techniques pour ces dosages (4).

La mutation Leiden du facteur V est à transmission dominante. Deux autres mutations plus rares ont été décrites (FV Cambridge (R306T) et Hong-Kong (R306C) (5). Elle se recherche par analyse génétique en biologie moléculaire par des techniques très diverses.

Le choix entre tests sensibles à la « résistance à la PCA », quels que soient les paramètres impliqués dans cette résistance, et tests de dépistage de la mutation Leiden a été et reste débattu. Les premiers revendiquent une capacité à reconnaître un risque global, lié à la perturbation de plusieurs mécanismes potentiellement impliqués dans le risque thrombotique, les seconds sont des outils dans la stratégie de dépistage de la mutation Leiden (3). Le groupe de travail de l'HAS recommande la biologie moléculaire (4).

Coût :

Le coût de l'analyse à la recherche d'une RPCa est d'environ BHN50 avec un B à 0,27€ soit 13,50€.

Pour la mutation du facteur V Leiden, le coût moyen de cette analyse est de 54€ (BHN 200).

Prévalence :

Résistance fonctionnelle à la PC activée ou RPCa et mutation V Leiden (phénotype et génotype de la même anomalie) ont été avant tout décrites comme des facteurs de risque de thrombose veineuse : c'est à l'heure actuelle le facteur de prédisposition le plus fréquent de maladie thromboembolique veineuse.

La RPCa a aussi été beaucoup étudiée dans la pathologie artérielle et notamment dans l'IC. La majorité des études démontre que ni la RPCa, ni la mutation Leiden du facteur V ne sont un facteur de risque d'infarctus cérébral (6-9). En particulier, deux études prospectives ne retrouvent pas cette mutation comme un facteur de risque mais l'une d'elle ne concerne que des hommes (10) et l'autre des sujets de plus de 65 ans (11).

Deux méta analyses sur des grands effectifs ont montré pour l'une, une augmentation non significative du risque d'IC (OR 1,27 ;95% CI, 0.86-1.87) et pour la deuxième un effet très modéré de la mutation Leiden du facteur V (OR 1,33 ;95% CI, 1.12-1.56. p=0,03) (12,13).

Ce rôle est semble-il plus important dans certains sous groupes de patients :

- Les sujets jeunes (moins de 45 ou moins de 55 ans)(13,14)
- Les femmes jeunes (13,15)
- L'association : Contraception oestro-progestative + V Leiden (16)
- L'association : tabac + V Leiden (17)
- Le sous-groupe de patients ayant un IC cryptogénique ou avec un foramen ovale perméable (6).

Propositions :

Il n'y a pas de justification à pratiquer systématiquement une recherche de RPCa ni de rechercher la mutation Leiden du facteur V après un IC. La prise en charge thérapeutique après un IC n'est pas définie.

Cette recherche sera proposée en tenant compte des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, ou lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale au travers d'un Foramen Ovale Perméable est évoqué (rarement prouvé).

Références :

1. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1004-08
2. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-67.
3. Freyburger G, Labrouche S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. Spectra Biologie 2007;162:60-74
4. Groupe de travail HAS. Test de résistance à la protéine C activée ; Recherche de la mutation Facteur V Leiden ; Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine 2006. Consultable en ligne sur <http://www.has-sante.fr>.
5. Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. Blood 2002;100:524-530
6. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. Stroke 2007;38(7): 2070-3.
7. Offelli P, Zanchetta M, Pedon L, Marzot F, Cucchini U, Pegoraro C, Iliceto S, Pengo V. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). Thromb Haemost 2007;98(4):906-7.
8. Rey RC, de Larrañaga G, Lepera S, Cohen M, Saposnik G, Alonso B, Sica RE. Activated protein C resistance in patients with arterial ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2001;10(3):128-31.
9. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. Semin Hematol 2007;44(2):106-13.

10. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332(14):912-7.
11. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Vallerie J, Kuller LH, Tracy RP. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998;79(5):912-5.
12. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003;146(6):948-57.
13. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004;61(11):1652-61.
14. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;31(12):3067-78.
15. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, Cheng S, Mannhalter C. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke* 2005;36(7):1405-9.
16. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I, Di Domenico S, Mannucci PM. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006;91(6):844-7.
17. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(6):588-96.

Mutation G20210A du gène de la Prothrombine

Mécanisme :

La mutation G20210A du gène de la prothrombine est responsable d'une élévation du taux plasmatique de la prothrombine, précurseur de la thrombine. Le mécanisme physiopathologique responsable de la formation du caillot sanguin est non élucidé à ce jour.

La mutation G20210A du gène de la prothrombine est responsable d'une augmentation du risque thrombotique veineux (1). L'augmentation de ce risque est constatée dans les formes hétérozygotes de la mutation et semble plus importante dans les formes homozygotes.

Technique :

La mutation du gène de la prothrombine se recherche par analyse génétique en biologie moléculaire. Cette recherche nécessite un consentement éclairé du patient comme défini dans l'arrêté de juin 2000 concernant la réalisation des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales. Elle doit être réalisée dans un laboratoire autorisé par un biologiste agréé.

Prévalence :

La fréquence de l'allèle muté est estimée à 11,9 % chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse et à 2 à 4 % dans la population générale (2,3).

La transmission de la mutation se fait sur un mode autosomique dominant. Compte tenu de la fréquence de l'allèle mutée, les homozygotes représentent environ 1 sujet sur 10 000 dans la population générale (4).

Coût :

Les modalités de recherche de cette mutation sont identiques à celles décrites pour la mutation Leiden du facteur V et le coût de l'ordre de 54€ (BHN 200).

Risque :

Concernant le risque thrombotique artériel cérébral, quelques études cas/témoins semblent mettre en évidence une association entre la présence de cette mutation et la survenue d'un infarctus cérébral chez un sujet jeune (< 50 ans), sans facteur de risque cardio-vasculaire et dont le bilan étiologique est négatif (5-7). Ce risque concernerait davantage les hommes que les femmes jeunes (8).

Une méta analyse de 10 études (cohortes et cas/contrôles) et 1625 patients comparés à 5050 contrôles, évalue le risque thrombotique artériel de la mutation et met en évidence une augmentation modeste du risque d'IC tous âges confondus (OR 1.30 ;CI 95%, 0.91-1.87), risque un peu plus élevé avant 55 ans (OR 1.66 ;95% CI, 1.13-2.46) (9). Une autre méta analyse concernant 19 études cas/contrôles retrouve cette association avec un odd ratio de 1.44 statistiquement significatif (10).

Peu d'études prospectives ont été réalisées dans le domaine de la pathologie thrombotique artérielle. L'une d'elles concerne 14916 hommes médecins suivis de façon prospective. Le nombre de porteurs de la mutation est identique chez les sujets présentant une pathologie artérielle au cours du suivi de 10 ans que chez les sujets indemnes (11). Une étude observationnelle, prospective, a suivi les apparentés de premier degré asymptomatiques de patients porteurs de la mutation et ayant présenté soit une maladie thromboembolique veineuse soit un accident cardiovasculaire précoce quel qu'il soit (inférieur à 50 ans). Cette

étude ne met en évidence aucune différence entre le groupe des sujets porteurs de la mutation et le groupe des sujets non porteurs en terme de survenue d'accident thrombotique artériel au cours d'un suivi d'une durée moyenne de 4 ans (12).

Au total, il ne semble pas exister de lien fort entre la survenue d'un IC et la présence de la mutation G20210A du gène de la prothrombine hormis dans des cas particuliers tels que la survenue d'une embolie paradoxale chez un sujet présentant une thrombose veineuse périphérique et un foramen ovale perméable. Dans ces cas, la mutation intervient par le biais de l'élévation du risque thrombotique veineux. Il convient de rappeler que le mécanisme physiopathologique d'un IC en présence d'un FOP n'est pas élucidé et que l'embolie paradoxale n'est probablement pas le mécanisme le plus fréquent.

Propositions :

Il n'y a pas de justification à pratiquer systématiquement une recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Elle pourra être proposée en tenant compte des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, ou lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale au travers d'un Foramen Ovale Perméable est évoqué (rarement confirmé). La stratégie thérapeutique après un IC n'est pas définie.

Références :

1. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-03
2. Kapur RK, Mills LA, Spitzer SG, Hultin MB. A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2875-9.
3. Imbert B. Which patients are at risk of pregnancy vascular diseases as a function of their biological status?. *Ann Med Interne (Paris)* 2003; 154(5-6): 414-21.
4. Rosendaal FR, Vos HL, Poort SL, Bertina RM. Prothrombin 20210A variant and age at thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79(2): 444.
5. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001; 32(8): 1793-9.
6. De Stephano V, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, Servideri S, Tonali PA, Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998; 91(10): 3562-5.
7. Aznar J, Mira Y, Vayá A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estellés A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004; 91(5): 1031-4.
8. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, Cheng S, Mannhalter C. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke* 2005; 36(7):1405-9. 23.
9. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146(6): 948-57.
10. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61(11):1652-61.

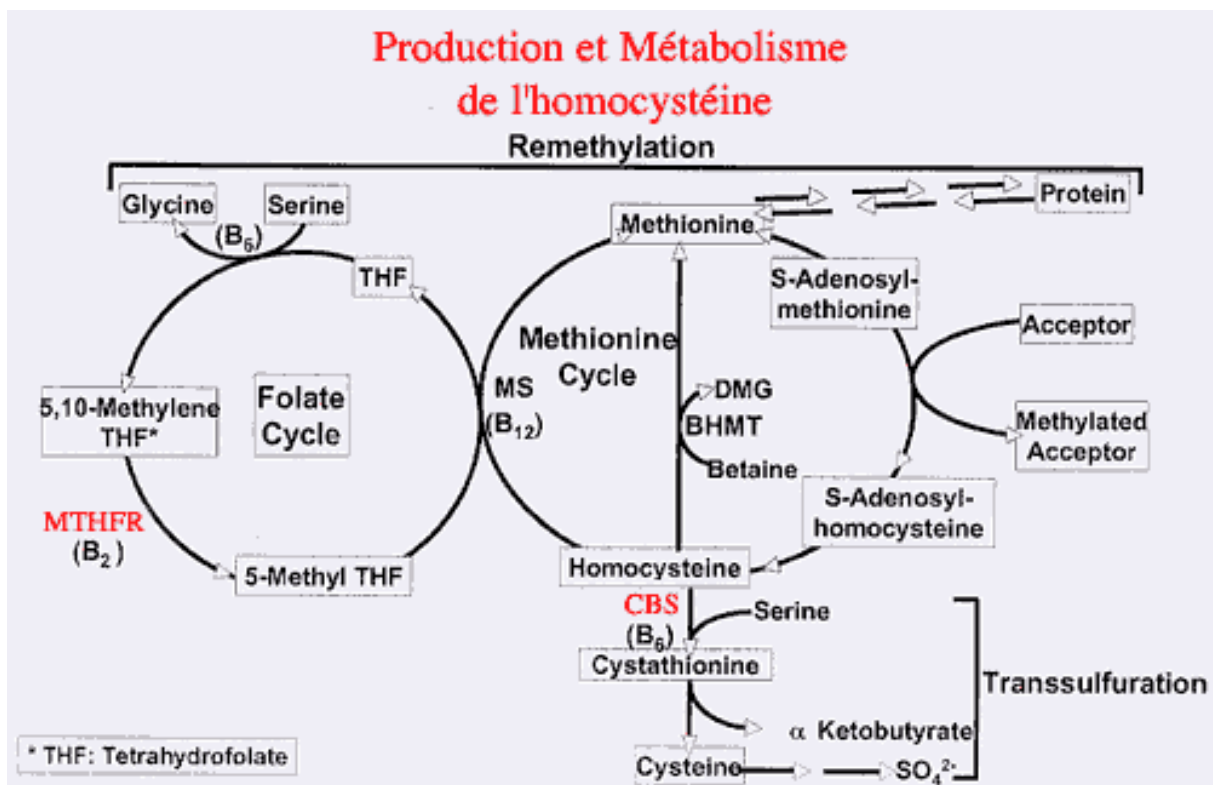
11. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99(8): 999-1004.
12. Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van der Meer J, Veeger NJ, Prins MH, Buller HR, Middeldorp S. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood* 2006 ; 108(8): 2604-7.

Homocystéine et polymorphisme de la MTHFR

Mécanisme :

L'homocystéine est un acide aminé soufré dérivée de la méthionine. Elle est transformée en cystéine par la cystathionine β -synthase (CBS) qui nécessite la vitamine B6 (pyridoxine) comme co-facteur. Elle peut également être reméthylée pour reformer la méthionine sous l'action de la méthionine synthase ou de la bétaine-homocystéine méthyl transférase. La méthylcobalamine provenant de la vitamine B12 est co-facteur de la méthionine synthase. Le métabolisme des folates intervient comme source de groupes méthyl par l'action de la 5,10 méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR).

Production et métabolisme de l'homocystéine



Ainsi, le taux plasmatique d'homocystéine est dépendant à la fois de facteurs nutritionnels (vitamines B6, B12 et acide folique) et de facteurs génétiques (déficits enzymatiques).

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque d'occlusion artérielle par un mécanisme d'athérogénèse ou thrombotique (1).

Technique :

C'est l'homocystéine totale qui est dosée dans le plasma. Les concentrations physiologiques en homocystéine totale chez l'adulte sont habituellement comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$.

Les taux plasmatiques de vitamines qui modulent le taux de l'homocystéine ont été très souvent étudiés en relation avec le risque vasculaire. En général, le taux plasmatique de

l'homocystéine est inversement corrélé au taux de folates (plasmatiques et intra érythrocytaires) ainsi qu'au taux de vitamine B12 et de vitamine B6.

Test de charge en méthionine :

L'administration per os de L-méthionine à raison de 100 mg/kg de poids corporel induit la formation d'homocystéine dont l'élimination est principalement assurée par transsulfuration. Ce test permet de détecter des anomalies latentes du métabolisme de l'homocystéine chez les patients à haut risque vasculaire dont le taux plasmatique basal est normal (2).

Analyse génétique :

L'analyse génétique précise le statut hétérozygote ou homozygote du variant C677T du gène de la MTHFR (3). Ce polymorphisme est extrêmement fréquent dans la population : 15-20% d'homozygotes pour le variant thermolabile. Le variant homozygote de la MTHFR ne rend compte que du tiers des cas d'hyperhomocystéinémies. Ainsi le Collège Américain de Génétique Médicale préconise le dosage de l'homocystéine à jeun plutôt que la détermination du statut génétique (4).

Prévalence et risque :

Les taux élevés d'homocystéine sont plus fréquents quand l'âge augmente, chez les hommes, les fumeurs, après la ménopause, chez les sédentaires ou au cours des carences alimentaires en acide folique et en vitamines B12 et B6 (5).

Le risque de maladie vasculaire lié à une hyperhomocystéinémie modérée reste encore discuté même si quelques études tendent à montrer un lien.

Dans une étude cas témoins d'IC de moins de 50 ans, Madonna a montré que l'hyperhomocystéinémie était un facteur indépendant de risque de récurrence (3).

Dans une méta analyse de 16 études (1487 IC et 2554 contrôles), le taux moyen d'homocystéine était légèrement plus élevé chez les IC que chez les témoins sans IC (6).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré une association entre la survenue d'une dissection spontanée d'une artère cervicale et une hyperhomocystéinémie modérée (OR : 1.3 ; 95% CI, 1.0-1.7) (7-9).

L'influence de la mutation de la MTHFR est encore plus controversée. Dans certaines séries, la mutation homozygote de la MTHFR (génotype TT) ne semble pas modifier le risque d'IC, cependant cette mutation s'accompagne d'un taux d'homocystéine significativement plus élevé (3). D'autres séries retrouvent cette corrélation entre la mutation et une hyperhomocystéinémie à la fois chez les patients et les contrôles, mais aussi un risque accru d'IC chez les homozygotes TT (OR, 1.37 ; 95% CI, 1.06-1.78) (10) et (OR, 1.20 ; 95% CI, 1.02-1.41) (11).

La méta analyse de Kelly (19 études retenues ; 2788 IC et 3962 témoins), retrouve une tendance non significative d'un risque associé au génotype TT (OR, 1.23 ; 95% CI, 0.96-1.58 ; p = 0.1) (6).

Plus récemment, la méta analyse de Cronin sur 14 870 personnes a mis en évidence une augmentation graduelle du risque d'IC avec le nombre d'allèle muté. (un allèle T : OR 1.18, 95% CI 1.09 - 1.29, génotype TT OR 1.48, 95% CI 1.22 - 1.8). (12)

En cas d'hyperhomocystéinémie sévère (> 100 µmol/l), il conviendra d'évoquer en priorité un

déficit en cystathionine β -synthase (CBS), enzyme intervenant sur la voie de la transsulfuration et responsable de 80% des cas d'homocystinurie (13). Le tableau clinique associe des anomalies squelettiques, ophtalmologiques, vasculaires et neuropsychiatriques (14). Parmi les patients ayant un déficit en CBS, 50% présenteront une thrombose artérielle ou veineuse avant 30 ans, dont 30% seront à l'origine d'un infarctus cérébral (15, 16).

Impact thérapeutique et limites

L'étude VISP a évalué l'intérêt d'une supplémentation en Vitamines B6, B12 et Acide Folique sur le risque de récurrence d'un IC. Une réduction modérée du taux d'homocystéine n'a pas eu d'effet sur le risque vasculaire durant les 2 années de suivi (17). D'autres essais sur des durées plus longues et chez des patients avec une hyperhomocystéinémie donc à plus haut risque semblent nécessaires (18).

Propositions :

Le dosage plasmatique de l'homocystéine totale est réalisé en troisième intention car son rôle reste discuté et la supplémentation vitaminique en cas d'hyperhomocystéinémie modérée n'a pas fait la preuve de son efficacité en prévention secondaire.

Un taux très élevé d'homocystéine plasmatique ($>100\mu\text{mol/l}$) doit faire évoquer l'existence d'un déficit en Cystathionine β synthase (CBS) ou en Méthionine Tétra Hydro Folate Réductase (MTHFR) ou encore une anomalie du métabolisme de la vitamine B12. Un dosage urinaire de l'homocystinurie, la recherche d'une acidurie méthylmalonique, des tests fonctionnels ou des études génétiques permettront de préciser ce déficit. Même si ces anomalies sont extrêmement rares, des traitements efficaces existent (vitamines).

L'hyperhomocystéinémie modérée ($<30\mu\text{mol/l}$) est un facteur de risque lié au développement de l'athérosclérose, elle est aussi retrouvée dans les dissections artérielles.

Les dosages des vitamines B6 et B12 ainsi que le dosage de l'acide folique ont peu d'intérêt et ne seront réalisés que s'il existe une hyperhomocystéinémie (origine carencielle ?).

La réalisation d'un test de charge en méthionine est sans intérêt.

Références :

1. Pettigrew LC, Bang H, Chambless LE, Howard VJ, Toole JF; for the VISP Investigators. Assessment of pre- and post-methionine load homocysteine for prediction of recurrent stroke and coronary artery disease in the Vitamin Intervention for Stroke Prevention Trial, Atherosclerosis (2007), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.014
2. Beccia M, Mele MC, Ferrari M, Ranieri M, Barini A, Rasura M. Young stroke and basal plasma and post-methionine load homocysteine and cysteine levels 1 year after the acute event: do plasma folates make the difference? *Eur J Neurol.* 2004;11:269-75.
3. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-56.
4. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA, ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics Consensus Statement on Factor V Leiden Mutation Testing. *Genet. Med.*, 2001, 3(2),139-148
5. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:1541-1546
6. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C3T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002;59:529-536

7. Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Albertini A, Grassi M, Assanelli D, Gasparotti R, Vignolo LA, Magoni M, Padovani A. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke* 2002; 33: 664–669
8. Konrad C, Müller GA, Langer C, Kuhlenbäumer G, Berger K, Nabavi DG, Dziewas R, Stögbauer F, Ringelstein EB, Junker R. Plasma homocysteine, MTHFR C677T, CBS 844ins68bp, and MTHFD1 G1958A polymorphisms in spontaneous cervical artery dissections. *J Neurol* 2004; 251: 1242–1248.
9. Arauz A, Hoyos L, Cantú C, Jara A, Martinez L, Garcia I, Fernandez MdlA, Alonso E. Mild Hyperhomocysteinemia and Low Folate Concentrations as Risk Factors for Cervical Arterial Dissection *Cerebrovasc Dis* 2007;24:210-214
10. Li Z, Sun L, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, Zhu Z, Zhao J, Ma A, Han Y, Wang Y, Shi Y, Ye J, Hui R; Multicenter Case-Control Study in China. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a Multicenter Case-Control Study in China. *Stroke* 2003;34(9):2085-90
11. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*, 2003. 146(6): p. 948-57.
12. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-Related Association of MTHFR 677T Allele With Risk of Ischemic Stroke. Evidence From a Cumulative Meta-Analysis. *Stroke* 2005;36:1581-1587
13. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B, Gröbe H, Schmidt H, Schweitzer L. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1-31.
14. Cohen Aubart F, Sedel F, Papo T. Déficit en cystathionine bêta-synthase et déficit en MTHFR chez l'adulte. *Rev Neurol*. 2007;163:904-910
15. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(2-3):259-265
16. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, Barron M, Picard EH, Mandell R, Shih VE. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology* 2003;60(2):275-279
17. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP). Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
18. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol* 2007;6(9):830-8

Facteur VIII

Mécanisme :

Le facteur VIII ou facteur anti-hémophilique A est le co-facteur du facteur IX.

Technique et Coût :

Dans la plupart des indications, il est dosé par méthode chromométrique avec un coût de 10,8€ = B40. Il est aussi possible de le doser par d'autres méthodes, en particulier une technique chromogénique (BHN50 = 13,5€).

Risque :

L'élévation du facteur VIII est un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse en dehors de tout syndrome inflammatoire. Néanmoins, quelques études ont été effectuées en pathologie artérielle, avec des résultats contradictoires. Dans le domaine de l'IC aussi, les résultats sont discordants. Une étude sur les apparentés de premier degré de sujets présentant une élévation du facteur VIII montrait que les membres de la famille qui avaient un facteur VIII augmenté avaient plus de risque de faire un accident artériel tout confondu mais pas un IC (1).

Au contraire, une étude prospective sur près de 15 000 sujets de 45 à 64 ans (2) montrait que l'augmentation du facteur VIII entraînait une augmentation du risque d'IC (RR : 1.93 [1,2-3,1]).

De plus, chez les sujets jeunes de moins de 45 ans, l'augmentation du facteur VIII est associée à l'augmentation de la pathologie artérielle quelle qu'elle soit (3). L'étude YAMIS confirme ceci chez les sujets de moins de 40 ans ayant présenté un IC (4).

Au total, les données sont actuellement sans doute insuffisantes pour proposer une stratégie claire, mais l'ensemble des études oriente vers un rôle possible de l'élévation du FVIII dans l'IC du sujet jeune.

Propositions :

Les données scientifiques sont actuellement insuffisantes pour proposer le dosage du facteur VIII.

Références :

1. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyák K, van Pampus EC, Koopman MM, Prins MH, van der Meer J, Büller HR. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3(1):79-84.
2. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999;100(7): 736-42.
3. Glueck CJ, Munjal J, Aregawi D, Agloria M, Winiarska M, Khalil Q, Wang P. Thrombophilia-hypofibrinolysis and atherothrombotic cardiovascular disease < or = age 45 years. *Transl Res* 2007; 150(2): 93-100.

4. Sastry S, Riding G, Morris J, Taberner D, Cherry N, Heagerty A, McCollum C. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48(4):686-91.

Protéine Z

Mécanisme :

La protéine Z est une protéine vitamine K dépendante, qui sert de cofacteur au ZPI (inhibiteur dépendant de la protéine Z) pour inhiber le facteur Xa.

Technique et Coût :

Son dosage se fait le plus souvent par méthode immunologique avec un coût de BHN50 (soit 13,5 €). L'étude du gène de la protéine Z est encore du domaine de la recherche.

Risques :

Les conséquences du déficit en protéine Z ont d'abord été étudiées dans la pathologie artérielle et en particulier dans l'IC avec des résultats contradictoires. Plusieurs études ont montré que le déficit en PZ était un facteur de risque d'IC : la première chez des sujets de moins de 60 ans (1) et une autre chez des sujets de tous âges (2) et particulièrement chez les femmes jeunes (3). A l'inverse, une équipe a montré en fait que c'était l'augmentation de PZ qui était un facteur de risque d'IC (4,5). Ceci a été confirmé par une autre étude mais seulement à la phase aiguë (6). Enfin, une autre étude n'a montré aucune influence du taux de PZ sur la survenue de l'IC (7).

Par ailleurs, des polymorphismes ont été décrits dans le gène de la PZ. Certains influencent le taux plasmatique de protéine Z et ont été étudiés dans l'IC. Les différentes études ont montré : soit aucun rôle de ces polymorphismes (8,9) soit un éventuel rôle protecteur vis à vis de l'IC chez les sujets de moins de 50 ans (10).

En conclusion, concernant le dosage plasmatique de Protéine Z, les études montrent des résultats très variables et son rôle reste donc encore à évaluer. Quant aux polymorphismes du gène de la PZ, les travaux n'en sont qu'à leur début.

Propositions :

Les données scientifiques sont actuellement insuffisantes pour proposer le dosage de la protéine Z et la recherche des polymorphismes de son gène.

Références :

1. Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY, Woimant F, Soria C. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 357(9260): 933-4.
2. Heeb MJ, Paganini-Hill A, Griffin JH, Fisher M. Low protein Z levels and risk of ischemic stroke: differences by diabetic status and gender. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29(2):139-44.
3. Heeb M.J, Fisher M, Paganini-Hill A. Association of low protein Z levels with ischemic stroke in young women. *Thromb Haemost* 2007; 97(3):495-6.
4. Kobelt K, Biasiutti FD, Mattle HP, Lämmle B, Wuillemin WA. Protein Z in ischaemic stroke. *Br J Haematol* 2001; 114(1):169-73.
5. Wuillemin WA, Demarmels Biasiutti F, Mattle HP, Lämmle B. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001;358(9284):840-1.
6. McQuillan AM, Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker R, Thom J, Staton J, Yi Q, Cole V. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Stroke* 2003; 34(10):2415-9.

7. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Czlonkowska A, Kuczynska-Zardzewialy A. Protein Z in young survivors of ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2002; 88(3):536.
8. Obach V, Muñoz X, Sala N, García de Frutos P, Chamorro A. Intronic c.573 + 79G>A polymorphism of protein Z gene in haemorrhagic and ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2006; 95(6):1040-1.
9. Staton J, Sayer M, Hankey GJ, Cole V, Thom J, Eikelboom JW. Protein Z gene polymorphisms, protein Z concentrations, and ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36(6):1123-7.
10. Lichy C, Kropp S, Dong-Si T, Genius J, Dolan T, Hampe T, Stoll F, Reuner K, Grond-Ginsbach C, Grau A. A common polymorphism of the protein Z gene is associated with protein Z plasma levels and with risk of cerebral ischemia in the young. *Stroke* 2004 ; 35(1):40-5.

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Situations particulières, Bilan génétique, et causes rares

Situations particulières

Fibrillation auriculaire :

Les patients en fibrillation auriculaire (FA) ont un risque d'IC 5 fois plus élevé. Quelques études ont cherché à savoir si les mutations prothrombotiques les plus fréquentes (Facteur V Leiden, Prothrombine 20210GA, C677T MTHFR) étaient plus fréquentes chez les patients en FA et si la présence de ces mutations induisait un risque plus important de récurrence (1,2). Ces études n'ont pas montré d'augmentation significative d'un risque d'IC cardio-embolique chez les patients porteurs d'une mutation prothrombotique.

La présence d'une FA ne renforce pas l'intérêt de la recherche d'une thrombophilie.

Foramen Ovale Perméable :

La découverte échographique d'un Foramen Ovale Perméable (FOP) avec shunt droit-gauche conduit à évoquer la possibilité d'une embolie paradoxale même si cette hypothèse n'est que rarement confirmée et que le mécanisme physiopathologique d'un IC en présence d'un FOP n'est pas élucidé (3). Puisque les thromboses veineuses sont les complications les plus fréquentes des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, la recherche d'une thrombophilie est souvent proposée chez les patients victimes d'IC et porteurs d'un FOP.

Quelques séries ont montré que les mutations G20210A de la prothrombine et Leiden du Facteur V pouvaient être des facteurs de risque de thromboses veineuses impliquées dans des mécanismes d'embolie paradoxale (4,5).

La série de Botto et al. a montré chez 97 patients de moins de 55 ans que la combinaison d'un FOP avec une mutation Facteur V Leiden ou une mutation de la prothrombine multipliait par 4,7 (95% CI= 1.4 – 16.1 ; p=0.008) le risque de récurrence d'IC (6).

Si l'embolie paradoxale existe vraiment, la recherche d'une thrombose veineuse avec des techniques adaptées est la première étape de confirmation d'un mécanisme physiopathologique incertain (7).

La recherche d'une thrombophilie peut être proposée à la suite d'un IC en cas de FOP. Cependant un mécanisme d'embolie paradoxale est rarement confirmé et la prise en charge thérapeutique n'est pas définie.

Références

1. Berge E, Haug KBF, Sandset EC, Haugbro KK, Turkovic M, Sandset PM. The factor V Leiden, prothrombin gene 20210GA, methylenetetrahydrofolate reductase 677CT and platelet glycoprotein IIIa 1565TC mutations in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. Stroke 2007;38(3):1069-71
2. Go AS, Reed GL, Hylek EM, Phillips KA, Liu L, Henault LE, Selby JV, Singer DE.

3. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, Khandheria BK. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke. Current Understanding and Management Options. *Arch Intern Med.* 2004;164:950-956
4. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Albertini A, Assanelli D, Vignolo LA, Padovani A. Inherited Thrombophilic Disorders in Young Adults With Ischemic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2003;34:28-33
5. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003, 14:261–268
6. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007;38(7):2070-3.
7. Stöllberger C, Finsterer J. Search for coagulopathy does not obviate search for venous thrombosis in suspected paradoxical embolism. *Stroke* 2003 ;34 :e146-e147.

Grossesse et post partum

Incidence :

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez la femme jeune est faible, comprise selon les études entre 0,03 et 0,08/1000/an (1). Lors de la grossesse l'incidence des AVC est estimée à 26/100 000 (2) avec un risque relatif durant la grossesse de 0,7 qui augmente à 8,7 durant le post partum pour les IC (3). Ils surviennent principalement au décours du troisième trimestre et en post partum.

Étiologies :

Le bilan étiologique doit rester le même que hors de la grossesse. L'IRM cérébrale est l'examen à réaliser de préférence (4). L'échographie cardiaque trans-œsophagienne n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte.

La première étiologie reconnue d'AVC en post-partum est l'éclampsie, dans 24 à 47% des cas (3). L'éclampsie peut survenir entre la 20ème semaine d'aménorrhée et la 2ème semaine après l'accouchement (5). La symptomatologie associe une HTA, une protéinurie, des œdèmes, des céphalées, des crises d'épilepsie, des troubles visuels allant jusqu'à la cécité. L'IRM en séquence T2 montre un hyper signal diffus de la substance blanche témoignant d'un œdème vasogénique. Ce tableau peut se compliquer d'AVC lorsque le tableau se complique d'un syndrome avec hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie (HELLP : hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) (6). Le HELLP survient dans 2 à 12% des éclampsies (7).

- L'angiopathie du post partum représente une des formes cliniques des Syndromes de Vasoconstriction Cérébrale Réversible caractérisé par l'association d'une céphalée aiguë, des signes neurologiques en relation avec une vasoconstriction segmentaire spontanément réversible des artères cérébrales (8,9). Elle peut s'associer à une éclampsie ou après un traitement par bromocriptine ou dérivés ergotés. Le tableau clinique comporte des céphalées survenant par crises d'une à deux heures se répétant plusieurs fois par jour pendant 1 à 2 semaines associées à des nausées, vomissement, photophobie et parfois des crises d'épilepsie et déficits focaux voir des troubles de la conscience. La ponction lombaire est le plus souvent normale, mais on trouve parfois une pléiocytose discrète ainsi qu'un protéinorachie ou la présence de sang. L'ARM montre typiquement de multiples rétrécissements segmentaires sur les artères de gros et de moyen calibres dans les territoires carotidiens et vertébro-basilaire.
- D'autres étiologies, comme le choriocarcinome, les emboles de liquides amniotiques et la cardiomyopathie gravidique restent exceptionnelles (10). A coté des étiologies spécifiques à la période puerpérale et du post-partum, toutes les autres causes doivent être recherchées. Le choriocarcinome est une tumeur trophoblastique rare 1 grossesse sur 400 000 qui peut se compliquer (1 cas sur 5) de thrombose artérielle cérébrale mais surtout d'anévrysmes intracrâniens (11).
- L'embolie amniotique, très rare, survient au décours de l'accouchement par voie basse. Le tableau clinique s'accompagne d'une dyspnée, d'un choc et de convulsions, résultant d'une hypoxie sévère ou d'une embolie paradoxale de liquide amniotique.
- La cardiomyopathie du peripartum s'accompagne fréquemment de thrombus muraux responsables d'embolie systémique. Le risque d'embolie cérébrale est faible. C'est une complication rare dans les pays développés.
- Aucune étude n'a décrit une association entre les thrombophilies et les accidents ischémiques cérébraux durant la grossesse. Kupferminc recommande de rechercher une

thrombophilie lors des accidents ischémiques transitoires survenus durant la grossesse (12). La dissection vertébrale ou carotidienne est reconnue comme une cause fréquente chez le sujet jeune et se retrouve chez la femme enceinte principalement lors de l'accouchement. (13).

Références :

1. Pettiti DB, Sidney S, Quesembry CP, Berstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in woman of reproductive age. *Stroke* 1997;28: 1702-1709
2. Jaigobin C, Silver FI. Stroke and pregnancy *Stroke* 2000;31:2948-2951.
3. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-774.
4. Pates JA, Twikler DM. The use of radiographic modalities to diagnoses infection en pregnancy. *Clin; Perinatal* 2005: 32: 789-802.
5. Dziewas R, Stogbauer F, Freund M, Ludemann P, Imai T, Halzappel C. Late onset post partum eclampsia : a rare and difficult diagnosis . *J.Neurol* 2002 ;249: 1287-1291.
6. Jurgensen JS, Nibbe L, Hoffman KT, Nichaus L, Post partum blindness. *Lancet* 2001;358:1338
7. Singhal AB. Post partum angiopathie with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch. Neurol* 2004 ; 411-416
8. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative Review: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes. *Ann Intern Med.*2007; 146: 34-44
9. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain.* 2007;130(Pt 12):3091-101
10. Sharshan T, Lamy C, Mas JL. Incidence and cases of strokes associated with pregnancy and puerperium : a study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995; 26 : 930-936
11. Weir B, Mac Donald N, Mielke B, Intracranial vascular complications of choriocarcinoma. *Neurosurgery* 1978;2:138-142.
12. Kupferminc MJ Thrombophilia and pregnancy *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 14:1-111.
13. Mas JL, Bousser MG, Hasboun D, Laplane D, Extracranial vertebral artery dissections : a review of 13 cases. *Stroke* 1987; 18 : 1037-1047.

Néoplasies

Fréquence

Les complications cérébrales vasculaires représentent la deuxième cause de lésion du système nerveux central au cours des cancers après les métastases. Les hémorragies et les ischémies sont représentées de façon à peu près équivalentes (1).

Des Infarctus Cérébraux révélant une CIVD, sont parfois observés avant toute manifestation clinique de cancer (2).

Sur une série autopsique, environ 15% des patients atteints de cancer avaient des lésions vasculaires cérébrales (3).

Selon la néoplasie

Les infarctus cérébraux compliquent surtout les carcinomes et les lymphomes. Les cancers pulmonaires et gynécologiques sont les cancers les plus souvent associés aux IC (4). La CIVD se rencontre surtout dans les leucémies, les lymphomes, les adénocarcinomes mammaires ou digestifs, les cancers de l'ovaire et les cancers de la prostate.

Les syndromes myéloprolifératifs sont des facteurs de risque de thromboses essentiellement artérielles mais également veineuses (5). Les patients jeunes présentant une thrombocytemie essentielle ont un risque plus élevé d'AVC (odds ratio =50) et de thromboses veineuses (odds ratio = 5.3) que la population générale (6). Dans une population de patients atteints de polyglobulie de Vaquez, 8.9% ont présenté un AVC avant le diagnostic du syndrome myéloprolifératif et 3.4% en présenteront un dans les 2 ans suivant le diagnostic (7).

Mécanismes

Les mécanismes de ces lésions sont divers et parfois intriqués quand la néoplasie est évoluée : troubles de la coagulation, invasion directe de la tumeur, infections et accidents iatrogènes. Les cellules tumorales ont une activité pro-coagulante propre, induisant directement l'agrégation plaquettaire et activant la fibrinolyse.

Le plus fréquemment, les patients atteints de cancer ont une activation de la cascade de coagulation et présentent donc une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD). Dans la plupart des cas le processus est neutralisé par l'activation de la fibrinolyse (8).

La mutation acquise (V617F) JAK2 est associée à 97% des polyglobulies de Vaquez et 50% des thrombocytemies essentielles (9). Elle peut précéder le syndrome myéloprolifératif et être associée à des thromboses, principalement veineuses, localisées au système porte et à un moindre degré au niveau cérébral (10). Son impact sur la survenue des AVC n'a pas été suffisamment étudié, mais il semble que la mutation JAK2 soit retrouvée dans une très faible proportion d'AVC (11).

Principaux mécanismes d'Infarctus Cérébral dans le cancer :

Etat d'hyper coagulation subaiguë ou CIVD
chronique

Endocardite thrombosante non bactérienne (ETBN)

Thrombophlébite cérébrale (TVC)

Directement lié au cancer	Infiltration tumorale des vaisseaux (méningite carcinomateuse) Lymphome malin endovasculaire
---------------------------	---

Lié à une angéite	Fongique et bactérienne Granulomateuse et zostérienne Radicale
-------------------	--

Lié au syndrome myéloprolifératif	Polyglobulie vraie Thrombocytémie essentielle
-----------------------------------	--

Les CIVD et les ETBN seraient à l'origine de la moitié des accidents ischémiques cérébraux chez les patients cancéreux (3).

- Une CIVD est retrouvée dans 10 à 15 % des patients avec métastases (12). La CIVD, définie par la présence de micro thrombus fibreux multiples, est chronique et s'exprime sous la forme de micro infarctus multiples, volontiers corticaux, mais des infarctus de grande taille peuvent être rencontrés. La CIVD s'accompagne d'une activation de la coagulation et de la fibrinolyse. Il existe une consommation de facteurs et inhibiteurs de la coagulation, une chute du taux de plaquettes (<100000 /mm³) et une chute du taux de prothrombine. La diminution du taux de fibrinogène est franche dans les cas sévères de CIVD. Ces tests peuvent rester dans les limites de la normale dans les formes subaiguës et compensées. La mesure de l'antithrombine et de la protéine C donne des informations pronostiques. Le taux des facteurs II, V, VII et X sont diminués chez 50 à 60% des patients, celui de l'antithrombine chez 80 à 90%.

En revanche, le dosage des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D-dimères, marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, sont des

marqueurs spécifiques de la CIVD (13). PDF et D-dimères sont donc les paramètres les plus couramment utilisés dans le diagnostic de CIVD (14). Ces dosages ont une sensibilité d'environ 90% mais sont moins spécifiques. Ils sont susceptibles d'être augmentés dans une thrombose veineuse ou un syndrome inflammatoire.

- L'Endocardite Thrombosante Non Bactérienne (ETBN) correspond à la présence de végétations fibrinoplaquettaires de quelques millimètres sur les valves mitrales et aortiques. Sans être spécifique de cancer, l'ETBN y est associée avec une fréquence augmentée et se complique d'IC dans un cas sur deux.

Parmi les séries autopsiques, le cancer est retrouvé dans 75% des ETBN. Elle se rencontre le plus fréquemment chez les patients avec adénocarcinome (pulmonaire et gastro-intestinal) (15). Il s'agit le plus souvent d'infarctus de grande taille secondairement hémorragiques. Des micro infarctus sont associés dans 25% des cas. (3). L'échographie cardiaque trans-œsophagienne permet la mise en évidence des végétations chez près de 20% des patients cancéreux (15-16).

Proposition

Dosage D-dimères à réaliser en deuxième intention et le plus précocement possible en raison d'un risque de faux positif. Leur augmentation devra faire évoquer la possibilité d'une CIVD ou d'une néoplasie.

Chez un patient porteur d'un cancer connu, il est proposé de pratiquer un dosage des D-dimères et de réaliser une échographie cardiaque trans-œsophagienne à la recherche d'une endocardite thrombosante non bactérienne.

A l'inverse, une augmentation des D-dimères associée à une thrombopénie devra faire évoquer la possibilité d'une néoplasie.

La mutation acquise (V617F) JAK2 sera recherchée en cas de polyglobulie ou thrombocytémie. Examen de troisième intention.

Références :

1. Cestari DN, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer : incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62 : 2025-2030
2. Woimant F, Moulinier L, Lecoq P, Soria C, Mikol J, Cochran Priollet B, Haguenu M, Pépin B . Accidents ischémiques cérébraux et CIVD chronique d'origine cancéreuse . *Rev Neurol* 1988 ; 144 : 120-124.
3. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985; 64 : 16-35
4. Chatuverdi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 1994; 25 : 1215-1218
5. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(4):313-20.
6. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B, Giralto M, Juliá A, Hernández-Boluda JC, Bosch A, Hernández-Nieto L, Clapés V, Burgaleta C, Salvador C, Arellano-Rodrigo E, Colomer D, Besses C. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia.* 2007;21(6):1218-23.

7. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-32.
8. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer pathogenic mechanisms. *Clin Rev Oncol-Hematol* 2004; 50 : 187-196.
9. Skoda R, Prchal JT. Chronic myeloproliferative disorders--introduction. *Semin Hematol*. 2005;42(4):181-3
10. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, Sica S, Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):708-14.
11. Pardanani A, Lasho TL, Hussein K, Schwager SM, Finke CM, Pruthi RK, Tefferi A. JAK2V617F mutation screening as part of the hypercoagulable work-up in the absence of splanchnic venous thrombosis or overt myeloproliferative neoplasm: assessment of value in a series of 664 consecutive patients. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):457-9
12. Colman R, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 1990; 17: 172-186
13. Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1992; 65: 785- 790
14. Wada H, Sakuragawa N, Mari Y. Hemostatic molecular markers before the onset of CIVD . *Am J Hematol* 1999; 60: 273-278
15. Edoute Y, Haim N, Rinkevitch D, Brenner B, Reisner SA. Cardiac valvular vegetations in cancer patients : a prospective echocardiography study of 200 patients. *Am J Med* 1997 ; 102 : 252-258
16. Dubas F, Serre I. Complications vasculaires cérébrales des cancers. *Rev Neurol* 1992 ; 148 : 663-671.

Génétique/Biochimie/Métabolisme/Histologie

Introduction

Les AVC (IC et hématomas) ont un déterminisme multifactoriel associant prédisposition (ou vulnérabilité) génétique et événements environnementaux. La composante génétique des IC est soutenue par :

- les études de jumeaux : 5 fois plus de risque chez les Monozygotes (MZ) que chez les Dizygotes (DZ)
- les études des antécédents familiaux : Risque Relatif et Odd Ratio sensiblement augmentés lorsqu'on ne s'intéresse qu'aux IC de moins de 65 ans !
- l'existence de formes mono géniques rares

Parallèlement, il existe des formes très rares, voire exceptionnelles, d'IC héréditaires monogéniques. La reconnaissance de ces formes héréditaires est très importante pour la prise en charge des malades et de leur famille en terme de conseil génétique mais aussi en terme de suivi et parfois d'attitudes thérapeutiques à adopter. Leur étude permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui peuvent également être impliqués dans les IC sporadiques multifactoriels beaucoup plus fréquents.

Les analyses génétiques ne sont réalisées que devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

NB : Calcul du coût des examens : 1B = 1BHN = 0,27 €

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL)

Transmission dominante autosomique

Contexte évocateur:

La maladie doit être évoquée en présence de :

- **critères cliniques majeurs** : déficits neurologiques liés à des IC de type lacunaire et/ou migraine avec aura et/ou troubles psychiatriques et/ou démence sous-corticale avec ou sans histoire familiale positive,
- **et de critères IRM** révélant une maladie des petits vaisseaux : lésions hyper intenses en T2 (lésions confluentes de la substance blanche sous-corticale), lésions hypo intenses en T1 (lésions lacunaires), et lésions hyper intenses en T2* et en écho de gradient (micro hémorragies cérébrales) (1,2).

Techniques utilisées :

PCR – DHPLC – séquençage du gène Notch3 (3).

Biopsie cutanée (4).

Limites de ces techniques :

Analyse génétique sensible et spécifique à 100%, mais analyse des exons 3 et 4 sensibles seulement de 50 à 90% en fonction de la population (5).

Sensibilité de la biopsie cutanée : 45 à 100%

Contre indications :

Pas de contre indication à l'analyse biologique.

Précautions et contre indications liées au risque hémorragique pour la biopsie de peau.

Résultats :

Mutation du gène Notch3 (localisé sur le chromosome 19p13.2-p13.1) : les exons 3 et 4 sont analysés en priorité, les mutations étant réparties sur les 23 premiers exons sur un total de 33 exons. Fréquences des mutations : 40 à 70% des mutations dans l'exon 4 et 5 à 10% dans l'exon 3.

Détection de dépôts granulaires osmiophiles en microscopie électronique sur les biopsies.

Fréquence attendue :

Prévalence estimée à 2/100 000. 400 familles identifiées dans le monde

Impact thérapeutique :

Aucun à ce jour

Possibilité de dépistage prénatal

Pas de traitement à l'heure actuelle. Pas de codification de la prise en charge mais nécessité de lutter contre les facteurs de risque vasculaires classiques.

Coût de l'examen :

Analyses génétiques

1^{ère} étape : PCR/séquençage des exons 3 et 4 = BHN250

2^{ème} étape : PCR/séquençage des exons 2,5,6,7,8,11,12,18,19,20 = BHN1500

3^{ème} étape : PCR/séquençage des exons restant = BHN1850

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

C'est la recherche de la mutation du gène NOTCH 3 qui doit être initialement proposée ; la moins bonne sensibilité de la biopsie de peau pour le diagnostic de CADASIL limite son intérêt diagnostique.

A réaliser en présence de critères cliniques majeurs, et de critères IRM (1,2)

Références:

1. Chabriat H, Bousser MG. CADASIL. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Adv Neurol* 2003;92:147-50
2. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002;59(8):1134-8
3. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillon M, Marechal E, Maciasek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, an hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996, 383: 707-710
4. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, Domenga V, Cécillon M, Vahedi K, Ducros A, Cave-Riant F, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*. 2001;358(9298):2049-51
5. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, Cruaud C, Maciasek J, Weissenbach J, Bousser MG, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350, 1511-1515

Maladie de Fabry

Transmission dominante liée à l'X

Contexte évocateur:

La maladie de Fabry doit être évoquée s'il existe plusieurs des signes suivants: acroparesthésies, cardiomyopathie hypertrophique, atteinte rénale, signes cutanés très évocateurs (angiokératomes), anomalies oculaires (au FO), troubles digestifs, arthralgies (1,2). Les IC dans la maladie de Fabry sont localisés plus fréquemment mais non exclusivement dans le territoire vertébro-basilaire (3).

Techniques utilisées pour le diagnostic :

Dosage enzymatique de l'activité de l'alpha galactosidase A (4,5) : cette activité peut être mesurée dans plusieurs échantillons : sang total sur papier de Guthrie, sérum ou plasma. Il est recommandé de doser l'activité enzymatique leucocytaire.

Dosage d'un métabolite accumulé du au déficit enzymatique, le globotriaosylceramide ou Gb3, dans le sang ou dans les urines.

Analyses génétiques : recherche d'une mutation dans les 7 exons du gène GAL (localisé sur le chromosome Xq22) en utilisant les techniques de PCR – DHPLC – séquençage. Des techniques supplémentaires doivent être mises en œuvre pour rechercher des anomalies du dosage génique (délétions intra géniques).

Biopsie d'organes.

Limites de ces techniques :

Dosage enzymatique de l'activité de l'alpha galactosidase A fiable à 100% chez le sujet masculin.

Par contre, aucune méthode biochimique n'est sensible à 100% chez les sujets féminins. Dans ce cas, seule l'analyse génétique est fiable à 100%.

Coût des analyses génétiques.

Contre-indications :

Pas de contre indication pour les analyses biologiques.

Précautions et contre indications liées au risque hémorragique pour les biopsies d'organes.

Résultats attendus :

Chez les hommes, le dosage enzymatique de l'activité de l'alpha galactosidase A est effondré.

Chez les femmes, le dosage de l'activité de l'alpha galactosidase est volontiers normal, le dosage du Gb3, surtout urinaire, peut être utile au diagnostic mais la confirmation se fait par identification d'une mutation dans GAL.

En général, toute biopsie d'organes peut conduire également au diagnostic : la microscopie électronique de la peau, qui paraît macroscopiquement normale, peut révéler des anomalies sous forme d'inclusions lamellaires lysosomales cytoplasmiques ; la biopsie musculaire peut

mettre en évidence des agrégats lysosomiaux. ; la biopsie rénale peut révéler très tôt des lésions glomérulaires caractéristiques (inclusions cytoplasmiques) ; de manière générale, les inclusions cytoplasmiques peuvent être retrouvées dans tous les organes (rein , cœur , ...) le site de choix de part l'accessibilité restant la peau en première intention.

Fréquence attendue :

Prévalence comprise entre 1/40 000 et 1/117 000.

Fréquence de la maladie de Fabry estimée jusqu'à 6% des IC cryptogéniques avant 55 ans (6). Cette fréquence n'a pour l'instant jamais été confirmée (étude Française FIND en cours).

Impact thérapeutique :

Enzymothérapie recombinante substitutive disponible (REPLAGAL* - agalsidase alpha ou FABRAZYME* - agalsidase bêta) (7,8).

Le traitement substitutif instauré tôt (dépistage pré clinique dans un contexte familial) permettrait d'éviter les complications rénales, cardiaques et neurologiques. Instauré plus tardivement, il permet de limiter l'accumulation des sphingolipides dans les tissus.

En plus de l'existence d'un traitement curatif, le diagnostic d'une maladie de Fabry permet d'adapter surveillance et prise en charge chez le sujet et de réaliser une enquête familiale avec dépistage des personnes à risque.

Coût de l'examen :

Dosage de l'activité enzymatique = B120 (32,4 €)

Dosage du Gb3 urinaire par MS-MS = B500 (135 €)

Analyses génétiques = (prix variable selon les laboratoires en fonction des techniques mises en œuvre)

Recherche indirecte de mutation dans les 7 exons par DHPLC, SSCP, DGGE = BHN840

Recherche de mutation par séquençage direct des 7 exons = BHN1750

Analyse du dosage génique des 7 exons par QMF-PCR = BHN250

Propositions :

La recherche de maladie de Fabry par dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase à réaliser en troisième intention à tous les IC sans cause définie car même s'il s'agit d'une affection rare, il existe un traitement. Dans un deuxième temps on confirmera par la recherche de la mutation du gène GAL.

Références :

1. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-60
2. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38(11):769-75
3. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
4. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a galactosidase A deficiency : Fabry disease. In: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle, KE Kinzler, B Vogelstein. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed, New York, Mc Graw-Hill, 2001 : 3733-3774.

5. Lidove O, Bekri S, Goizet C, Khau Van Kien A, Aractingi S, Knebelmann B, Choukroun G, Tsimaratos M, Redonnet-Vernhet I, Lacombe D, Jaussaud R. Fabry disease: proposed guidelines for its diagnosis, treatment and follow-up. *Presse Med.* 2007, 36 : 1084-97.
6. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366(9499):1794-6
7. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *JAMA* 2001; 285 :2743-2749.
8. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16

Maladie de Rendu Osler (ou Télangiectasies Hémorragiques Héréditaires)

Transmission dominante autosomique

Contexte évocateur:

- Clinique : épistaxis spontanées, récurrentes, souvent apparues depuis l'enfance ; télangiectasies multiples et sur des sites caractéristiques (lèvres, cavités orales, doigts, nez), d'apparition souvent plus tardive ; lésions viscérales connues (MAV pulmonaires, télangiectasies gastro-intestinales avec ou sans hémorragie, fistule artérioveineuse hépatique, MAV cérébrale, MAV médullaire) ; histoire familiale, avec un apparenté au premier degré porteur de la maladie. Le diagnostic est certain si trois critères sont présents, possibles ou suspectés si deux critères sont présents, improbables s'il y a moins de deux critères présents.
- Les IC et les hématomes intra-cérébraux et intramédullaires représentent certaines des principales complications avec l'anémie sévère, l'hypertension portale et pulmonaire, l'hypoxémie, et les abcès cérébraux.
- La fréquence des IC est de l'ordre de 10 à 19% des patients présentant une maladie de Rendu Osler et au moins une malformation artério-veineuse pulmonaire (MAVP). La prévalence des accidents ischémiques transitoires est, selon les séries, de 6 à 37% (1).

Critères Diagnostiques de la maladie de Rendu-Osler

Présence d'au moins 3 critères parmi les suivants : épistaxis spontanées, télangiectasies cutanées, MAV(s) dans un organe interne (poumon, foie, système nerveux central), histoire familiale positive (2).

Techniques utilisées pour le diagnostic :

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence les MAV pulmonaires les plus volumineuses avec une sensibilité de 70%.

L'échographie cardiaque de contraste a, dans les mains d'un opérateur entraîné, une sensibilité de 93%, une spécificité de 53%, une valeur prédictive positive de 51% et une valeur prédictive négative de 93%. La sensibilité et la valeur prédictive négative sont proches de 100% lorsque l'on associe une radiographie thoracique de face et une échographie cardiaque transthoracique avec épreuve de contraste (3).

La place du scanner thoracique est discutée. Il s'agit de l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de MAV pulmonaire suspectée. L'examen a également une excellente sensibilité, et peut remplacer en dépistage l'association radiographie thoracique – échographie cardiaque de contraste, mais au prix d'une irradiation nettement supérieure. Pour cette raison, le scanner est habituellement réservé au cas où la radiographie et/ou l'échographie cardiaque orientent vers une MAV pulmonaire. Le scanner thoracique n'est a

priori pas indispensable lorsque l'ETO avec épreuve de contraste n'a pas montré de shunt tardif (intra-pulmonaire).

Analyse génétique des gènes ENG (14 exons, 624 AA) et ALK1 (10 exons, 503 AA) par PCR - DHPLC – Séquençage (4-6).

Limites de la technique d'analyse génétique :

Coût élevé en temps technique et coût financier.

Contre-indications à l'analyse génétique :

Pas de contre indication.

Résultats attendus de l'analyse génétique :

Sensibilité et spécificité proches de 100%

Fréquence attendue

Prévalence de la maladie de Rendu Osler en France = 1/10 000 (6).

Fréquence des IC dans la maladie de Rendu Osler 10-19% (1,7).

Impact thérapeutique

Dépistage des Malformations Artério-Veineuses (MAV) pulmonaires et surveillance adaptée. Traitement endovasculaire des Malformations Artério-Veineuses pulmonaires.

Coût de l'examen d'analyse génétique

Analyses génétiques = (prix variable selon les laboratoires en fonction des techniques mises en œuvre)

Recherche indirecte de mutation dans les 10 exons d'ALK1 par DHPLC = BHN1200

Recherche indirecte de mutation dans les 14 exons d'ENG par DHPLC = BHN1800

Recherche de mutation par séquençage direct des 10 exons d'ALK1 = BHN2500

Recherche de mutation par séquençage direct des 14 exons d'ENG = BHN3500

Propositions :

Les analyses génétiques sont des examens de troisième intention réalisés devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références :

1. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):1-17.
2. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.

3. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler disease). *Respiration* 2007 ;74 :264-275
4. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, Rivière S, Leheup B, Goizet C, Carette MF, Cordier JF, Pinson S, Soubrier F, Calender A, Giraud S; French Rendu-Osler Network. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat.* 2004;23(4):289-99.
5. Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion MJ, Babin E, Gilbert-Dussardier B, Rivière S, Goizet C, Faivre L, Plauchu H, Frébourg T, Calender A, Giraud S; French Rendu-Osler Network. Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. *Hum Mutat.* 2006;27(6):598.
6. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H; French-Italian-Rendu-Osler Network. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med.* 2007;9(1):14-22.
7. Eassey AJ, Wallace GM, Hughes JM, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(6):743-8.

Leucoencéphalopathie, AVC, porencéphalie liée aux mutations du gène COL4A1

Transmission dominante autosomique

Contexte évocateur (1-4) :

- histoire personnelle de leucoencéphalopathie ou d'AVC (IC et/ou hématomes) à répétition ou de migraine
- histoire personnelle d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie)
- histoire familiale dominante de leucoencéphalopathie ou d'AVC à répétition
- anomalies sur l'IRM (microbleeds) et anomalies de la chambre antérieure de l'œil (cataracte, malformation d'Axenfeld-Rieger) et du fond d'œil (tortuosités artériolaires rétiniennes)

Pas de critères diagnostiques définis à ce jour. Entité trop récemment individualisée. Spectre clinique en cours de démembrement.

Technique utilisée pour le diagnostic :

Analyse génétique du gène COL4A1 : 52 exons en PCR-Séquençage (5).

Limites de cette technique :

Coût élevé en temps technique et coût financier

Contre-indications :

Pas de contre indication.

Résultats attendus:

Sensibilité et spécificité estimées à 100%

Fréquence attendue :

8 familles rapportées dans la littérature et 1 cas sporadique (1-6). Trop récent pour estimer la fréquence.

Impact thérapeutique :

Prévention des AVC périnataux chez apparentés et recommandations de prudence sur les activités à risque de traumatisme crânien.

Coût de l'examen :

Serait de l'ordre de BHN13000 (soit environ 3500 € !) pour un séquençage direct des 52 exons mais non encore proposé en routine.

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références :

1. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Bousser MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E, John SW. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2006;354:1489-1496.

2. Sibon I, Coupry I, Menegon P, Bouchet J-P, Gorry P, Burgelin I, Calvas P, Orignac I, Dousset V, Lacombe D, Orgogozo J-M, Arveiler B, Goizet C. COL4A1 mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke. *Ann. Neurol.* 2007; 62 :177-84.
3. Vahedi K, Boukobza M, Massin P, Gould DB, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology* 2007;69(16):1564-8.
4. van der Knaap MS, Smit LM, Barkhof F, Pijnenburg YA, Zweegman S, Niessen HW, Imhof S, Heutink P. Neonatal porencephaly and adult stroke related to mutations in collagen IV A1. *Ann Neurol* 2006;59:504-511
5. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, Aguglia U, van der Knaap MS, Heutink P, John SW. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308:1167-1171.
6. Vahedi K, Kubis N, Boukobza M, Arnoult M, Massin P, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. COL4A1 mutation in a patient with sporadic, recurrent intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38(5):1461-4.

Cerebroretinal vasculopathy (CRV); hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS); hereditary vascular retinopathy (HVR)

Transmission dominante autosomique

Contexte évocateur:

- Histoire personnelle de migraine, leucoencéphalopathie, d'AVC à répétition, de néphropathie ou de rétinopathie
- Histoire familiale dominante de leucoencéphalopathie, d'AVC à répétition, de néphropathie ou de rétinopathie
- FO, IRM cérébrale et protéinurie/hématurie

Critères Diagnostiques (1,2)

Les signes cardinaux rapportés dans ces entités sont :

- rétinopathie : oedème maculaire, télangiectasies périfovéales
- néphropathie : insuffisance rénale, protéinurie, hématurie
- AVC de type IC entraînant l'apparition progressive à partir de la 3^{ème}-4^{ème} décennie de déficits neurologiques, troubles psychiatriques et céphalées d'allure migraineuse.

Technique utilisée pour le diagnostic

Analyse génétique du gène TREX1 : 1 seul exon (314 AA) (3)

Limites de cette technique

Aucun laboratoire de diagnostic

Contre-indications :

Pas de contre indication.

Résultats attendus

Sensibilité et spécificité proches de 100%

Fréquence attendue

Exceptionnel

Impact thérapeutique

Impact indirect sur le renforcement de la prise en charge des facteurs de risque.

Coût de l'examen

Serait de l'ordre de BHN700 pour un séquençage direct du seul exon mais non encore proposé en routine

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références:

1. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Haan J, van den Maagdenberg AM, Jen J, Baloh RW, Barilla-LaBarca ML, Saccone NL, Atkinson JP, Ferrari MD, Freimer NB, Frants RR. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001, 69:447-453
2. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, Baloh R. Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy and Stroke (HERNS). *Neurology* 1997; 49:1322-1330
3. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, Kavanagh D, Bertram P, Spitzer D, Liszewski MK, Barilla-Labarca ML, Terwindt GM, Kasai Y, McLellan M, Grand MG, Vanmolkot KR, de Vries B, Wan J, Kane MJ, Mamsa H, Schäfer R, Stam AH, Haan J, de Jong PT, Storimans CW, van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA, Gschwendter A, Dichgans M, Kotschet KE, Hodgkinson S, Hardy TA, Delatycki MB, Hajj-Ali RA, Kothari PH, Nelson SF, Frants RR, Baloh RW, Ferrari MD, Atkinson JP. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39(9):1068-70

Angiopathies amyloïdes familiales

Toutes de transmission autosomique dominante.

Contexte évocateur:

- Histoire familiale positive, origine ethnique
- Et signes IRM : en général hématomes lobaires et micro-saignements antérieurs, les IC étant plus rares et souvent localisés dans le cortex (« lacunes corticales »)

Technique utilisée :

PCR – DHPLC - séquençage

Limites de la technique :

Hétérogénéité génétique

Rareté des laboratoires pratiquant les analyses

Contre-indications :

Pas de contre indication.

Résultats (1-6) :

- Maladie d'Alzheimer et angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) avec duplication du gène *APP* (localisé sur le chromosome 21).
- AAC de type Hollandais : mutation ponctuelle faux-sens p.E693Q dans *APP*
- AAC de type Flamand : mutation p.A692G dans *APP*
- AAC de type Italien : mutation p.E693K du gène *APP*
- AAC de type Iowa : mutation p.D694N du gène *APP*
- Hémorragies cérébrales héréditaires avec amylose de type Islandais : mutation p.L68Q dans le gène *CST3* ou *CYSTC* (localisé sur le chromosome 20) codant pour la cystatine C
- Polyneuropathie amyloïde familiale avec amylose méningo-vasculaire : trois mutations faux-sens dans le gène *TTR* (localisé sur le chromosome 18) codant pour la transthyrétine
- Amylose familiale de type Finlandais : deux mutations faux-sens (p.D187N et p.D187Y) dans le gène *GSN* (localisé sur le chromosome 9) codant pour la gelsoline
- Maladie à prion avec angiopathie amyloïde cérébrale : mutation p.Y145X dans le gène *PRNP* codant pour la protéine prion
- Démence familiale avec angiopathie amyloïde cérébrale de type Britannique et de type Danois : deux mutations (p.X267R dans le type Britannique et c.795-796insTTTAATTTGT dans le type Danois) dans le gène *BRI* (localisé sur le chromosome 13) codant pour la protéine membranaire intégrale de type 2B (ITM2B)

Fréquence attendue :

Exceptionnelle

Impact thérapeutique :

Aucun

Coût de l'examen :

Variable en fonction du nombre de gènes étudiés et du nombre de mutation recherchée
Séquençage direct des exons 16 et 17 d'APP = BHN500
Séquençage direct de l'exon 2 de CST3 = BHN250
Séquençage direct des exons 4 et 5 de GSN = BHN500
Séquençage direct des exons 1-5 de TTR = BHN1000

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références :

1. Cabrejo L, Guyant-Maréchal L, Laquerrière A, Vercelletto M, De la Fournière F, Thomas-Antérion C, Verny C, Letournel F, Pasquier F, Vital A, Checler F, Frebourg T, Campion D, Hannequin D. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 2006; 129: 2966-76
2. Ghiso J, Frangione B. Cerebral amyloidosis, amyloid angiopathy and their relationship to stroke and dementia. *J. of Alzheimer's disease* 2001; 3: 75-73
3. Greenberg SM, Shin Y, Grabowski TJ, Cooper GE, Rebeck GW, Iglesias S, Chapon F, Tournier-Lasserre E, Baron JC. Hemorrhagic stroke associated with the Iowa amyloid precursor protein mutation. *Neurology* 2003; 60: 1020-1022
4. Maia LF, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical phenotypes of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007, 257: 23-30.
5. Vidal R, Frangione B, Rostagno A, Mead S, Révész T, Plant G, Ghiso J. A stop-codon mutation in the BRI gene associated with familial British dementia. *Nature* 1999; 399: 776-81
6. Vidal R, Revesz T, Rostagno A, Kim E, Holton JL, Bek T, Bojsen-Møller M, Braendgaard H, Plant G, Ghiso J, Frangione B. A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred. *PNAS* 2000; 97:4920-25

MELAS (Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose lactique et épisodes « Stroke like »)

Transmission maternelle

Contexte évocateur:

- Arguments biologiques évocateurs (élévation du taux de lactates mesuré dans le sang et le LCR) (1).
- Arguments cliniques évocateurs : début précoce des symptômes associant une épilepsie, des céphalées, une fatigabilité musculaire, une hypoacousie ou surdité, des déficits neurologiques focaux transitoires et à un stade plus évolué des troubles cognitifs.
- Arguments radiologiques évocateurs : calcifications des noyaux gris centraux et hypodensités corticales sur le scanner cérébral ; l'IRM est plus contributive mettant en évidence des hyper signaux T2 de la substance blanche et du cortex principalement au niveau pariéto-occipital et cérébelleux (ne respectant pas les territoires vasculaires classiques), la substance blanche profonde est en général épargnée, en diffusion les lésions apparaissent en hyper signal mais le coefficient apparent de diffusion est normal les lésions anciennes se traduisent par des foyers d'atrophie (2,3).

Technique utilisée :

PCR – Séquençage

Limites de la technique :

Existence d'au moins 17 mutations différentes réparties dans 9 gènes : MTTL1, MTTQ, MTTT, MTTK, MTTS1, MTND1, MTND5, MTND6, et MTTS2 (2).

Variabilité de l'expression clinique

Variabilité du taux d'hétéroplasmie

Transmission de l'ADN mitochondrial maternel en proportion imprévisible

Pas de diagnostic prénatal possible

Contre-indications :

Pas de contre indication.

Résultats :

80% des patients sont porteurs de la mutation 3243A>G de l'ARN de transfert de la leucine (MTTL1)

Autre mutation fréquente (7,5%) : mutation 3271T>C de l'ARN t de la leucine

Fréquence attendue :

Prévalence de la mutation 3243A>G de MTTL1: 10-16/100 000

Impact thérapeutique :

Pour le moment, pas de traitement spécifique codifié. Néanmoins, un bénéfice pourrait être apporté par un traitement par arginine et coenzyme Q10.

Certains traitements connus pour aggraver la maladie doivent être évités : acide valproïque

Coût de l'examen :

Recherche des mutations les plus fréquentes, nombre variable en fonction des laboratoires = environ BHN500

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références :

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16 :481-88.
2. Thambisetty M, Newman NJ. Diagnosis and management of MELAS. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4:631-44.
3. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2:29-45.

Syndromes de Marfan

De transmission autosomique dominante.

Contexte évocateur:

Présence des critères diagnostiques de Gand (1) :

- En cas d'apparenté au premier degré atteint on exige l'atteinte de 2 systèmes avec un critère majeur
- Sans contexte familial, on exige l'atteinte de 3 systèmes avec 2 critères majeurs.

Les critères sont présentés dans le tableau en annexe.

Technique utilisée :

PCR – Séquençage du gène FBN1 mais aussi des gènes FBN2, TGFBR1 et TGFBR2 (2,3)

Limites de cette technique :

Caractère non exceptionnel de l'affection
Hétérogénéité génétique
Taille très importante des gènes concernés

Contre-indications :

Pas de contre indication.

Résultats :

Sensibilité et spécificité proches de 100%

Fréquence attendue :

Prévalence de la maladie = 1/5000

Les AVC sont plus volontiers hémorragiques dans les syndromes de Marfan. Cependant, de 3,5 à 20% des malades présenteraient des épisodes ischémiques au niveau cérébral ou au niveau médullaire, plus volontiers chez des malades avec prothèse valvulaire cardiaque ou fibrillation auriculaire associée (4-7). Il existe en plus un risque de dissection aortique et intracérébrale pouvant conduire à des IC (8).

Impact thérapeutique :

Surveillance accrue des affections cardiovasculaires associés responsables d'un risque plus élevé d'AVC : dilatation de la crosse de l'aorte, insuffisances valvulaires, FA

Coût de l'examen :

Serait de l'ordre de BHN16500 pour un séquençage direct des 66 exons de FBN1

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références:

1. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-26
2. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33:7-39
3. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat* 2006; 27:770-7
4. Schievink WI, Michels VV, Piegras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994; 25:889-903
5. Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002; 33:680-4
6. Anton E. Cerebral infarction in a young adult with Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 112:378-9.
7. Ballabio E, Bersano A, Bresolin N, Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:1649-62
8. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, Stanson AW. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993; 68:642-51

Critères Diagnostiques du Syndrome de Marfan (1)

Système	Signes Cliniques Majeurs	Signes Cliniques Mineurs	Définition de l'atteinte du système
Squelettique	<ul style="list-style-type: none"> • Pectus carinatum, ou excavatum nécessitant la chirurgie • Rapport segment supérieur sur segment inférieur bas, ou envergure sur taille > 1,05 • Signe du poignet ou du pouce • Scoliose > 20° ou spondylolisthésis • Extension maximale des coudes < 170° • Pied plat • Protrusion acétabulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Pectus excavatum modéré • Hyperlaxité ligamentaire • Palais ogival avec chevauchement des dents • Faciès 	Majeure : si au moins 4 signes cliniques majeurs sont présents.
Oculaire	Ectopie cristalline	<ul style="list-style-type: none"> • Cornée Plate • Globe oculaire allongé • Iris hypoplasique ou hypoplasie du muscle ciliaire 	Présence d'au moins deux signes mineurs.
Cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation de l'aorte ascendante intéressant le sinus de Valsalva • Dissection aortique 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance aortique • Prolapsus valvulaire mitral avec ou sans fuite • Dilatation de l'artère pulmonaire avant l'âge de 40 ans • Calcifications de l'anneau mitral avant l'âge de 40 ans • Anévrisme ou dissection de l'aorte abdominale avant l'âge de 50 ans 	Présence d'au moins 1 signe mineur

Pulmonaire		<ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax spontané • Bulle apicale 	Présence d'au moins un signe mineur
Cutané		<ul style="list-style-type: none"> • Vergetures (à l'exclusion de grossesse, perte de poids) • Hernies récidivantes 	Présence d'au moins un signe mineur
Dure-mère	<ul style="list-style-type: none"> • Ectasie de la dure-mère lombo-sacrée 	<ul style="list-style-type: none"> • 	Présence d'un signe majeur
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> • Un parent direct ayant les critères diagnostics • Mutation FBN1 déjà connue pour provoquer un MFS • Présence d'un marqueur génétique, proche du gène de la fibrilline de type I, se transmettant avec la maladie dans la famille 	<ul style="list-style-type: none"> • 	

Syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) vasculaire ou SED type IV

De transmission autosomique dominante.

Critères diagnostiques:

Un syndrome d'Ehlers-Danlos doit être évoqué en présence des critères cliniques diagnostiques de Villefranche-sur-Mer 1997 (présence de 2 critères majeurs) (1)

Technique utilisée :

PCR – Séquençage du gène COL3A1

Limites de cette technique :

Caractère exceptionnel de l'affection
Taille importante du gène concerné

Contre indications :

Pas de contre indication.

Résultats :

Sensibilité d'environ 60% et spécificité de 100%

Fréquence attendue :

Prévalence = 1/150 000 dans la population.

Impact thérapeutique :

Surveillance accrue des affections cardiovasculaires entraînant un risque majeur d'AVC : anévrysmes et ruptures artérielles, dissection, hématomes, hémorragies, fistules (2-6).

Prise en compte du risque iatrogène : pas de ponction artérielle ou de chirurgie sauf risque vital immédiat.

Coût de l'examen :

Serait de l'ordre de BHN12750 pour un séquençage direct des 51 exons

Propositions :

Examen de troisième intention réalisé devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.

Références :

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77:31-7
2. Schievink WI, Limburg M, Oorthuys JW, Fleury P, Pope FM. Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Stroke* 1990; 21:626-32
3. Schievink WI, Michels VV, Piegras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994;25(4):889-903

4. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, Kalra M, Sullivan T, Gloviczki P. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005; 42:98-106
5. Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforêt K, Khau Van Kien P, Denarié N, Mousseaux E, Sapoval M, Julia P, Zinzindohoué F, Touraine P, Dumez Y, Trystram D, Vignal-Clermont C, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X, Fiessinger JN. [Vascular Ehlers-Danlos syndrome]. *Presse Med* 2006; 35:1864-75
6. Ballabio E, Bersano A, Bresolin N, Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1649-62

Annexe:

Critères Diagnostiques du SED : Classification de Villefranche 1997 (1)

- Forme "classique". C'est la plus fréquente, avec des manifestations ligament-articulaires et cutanées.
- Forme "hypermobile" avec des manifestations articulaires au premier plan.
- Forme "vasculaire" la plus sévère sur le plan vital avec possibilités de ruptures artérielles et d'organes internes (utérus, intestins).
- Forme "cyphoscoliotique" avec une scoliose sévère chez le jeune enfant et des manifestations oculaires.
- Forme "arthrochalasis" responsable de luxations congénitales de hanches.
- Forme "dermatoparaxis" avec prédominance des manifestations cutanées.

Critères diagnostiques du SED vasculaire ou SEV type IV (1)

- i) Hérité autosomique dominante
- ii) Critères diagnostiques majeurs
 - Peau fine, translucide
 - Fragilité ou rupture artérielle/intestinale/utérine
 - Hématomes extensifs
 - Signes dysmorphiques du visage.
- iii) Critères diagnostiques mineurs
 - Acrogérie
 - Hypermobilité des petites articulations
 - Rupture tendineuse ou musculaire
 - Pieds varus équins (pied-bots)
 - Varices veineuses précoces
 - Fistules artério-veineuse, du sinus carotido-caverneux
 - Pneumothorax/ hémopneumothorax
 - Rétractions gingivales
 - Histoire familiale positive de mort subites chez des apparentés

Les Biopsies

Biopsie de peau

Limites et contre-indications

- Méthode invasive.
- La sensibilité est inférieure à 100%.
- Contre-indiquée chez le patient anti coagulé.

Résultats attendus

Syndrome de Sneddon

- Association de livedo racemosa et de lésions cérébro-vasculaires (1).
- La biopsie met en évidence une artériolite oblitérante (2). Sa sensibilité est de 80% en prélevant trois biopsies centrales du livedo (3).

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

- Recherche de la Mutation du gène NOTCH 3 en première intention (cf. propositions tests génétiques).
- Détection de dépôts granulaires osmiophiles dans la média des artères de petit calibre et des artérioles en microscopie électronique. La spécificité de ces dépôts est de 100%, mais la sensibilité est faible et dépendante du pathologiste (4). A contrario, la détection immunohistochimique de l'ectodomaine de NOTCH 3 a une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% (5).
- La biopsie n'est plus considérée comme l'examen de première intention. Cependant, une grande étude portant sur 125 patients avec un diagnostic confirmé par biopsie cutanée a retrouvée une mutation du gène NOTCH 3 chez seulement 96% (6), soulignant l'utilité de la biopsie cutanée chez des patients avec une forte suspicion clinique malgré un résultat négatif de la biologie moléculaire.

CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

- Maladie rare, décrite dans quelques familles japonaises (7). Tableau clinique proche de celui du CADASIL, mais avec un début plus précoce (âge de début moyen = 32 ans). Prolifération fibreuse intimale, dégénérescence hyaline de la média, épaissement et désintégration de la lamina élastique interne. Les dépôts osmiophiles ne sont pas retrouvés chez ces patients (8).

Maladie de Fabry

- La microscopie électronique de la peau, qui paraît macroscopiquement normale, peut révéler des anomalies sous forme d'inclusions cytoplasmiques (9), mais, il existe des faux positifs (10). Compte tenu des avancées des analyses biochimiques et génétiques dans le diagnostic de la maladie de Fabry (cf. propositions tests génétiques), la biopsie n'est plus indiquée.

Maladie de Marfan

- Maladie de transmission autosomique dominante avec anomalie génétique retrouvée chez 65% de patient. Il s'agit dans 90% des cas d'une mutation du gène codant pour la fibrilline-1 et plus rarement du gène du TGFβ récepteur 2 (cf. propositions des tests génétiques).
- Les complications neuro-vasculaires sont rares (3,5% au cours de 8 ans d'observation), un mécanisme cardio-embolique dans le contexte de valvulopathie aortique ou de fibrillation auriculaire est le plus fréquent (11).
- La biopsie cutanée n'est pas indiquée.

Syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire (ancien type IV)

- Maladie de transmission autosomique dominante. Plusieurs mutations du gène du collagène de type III (COL3A1) localisé sur le chromosome 2q31 (12).
- Les complications neuro-vasculaires sont notées chez 10% des patients, en particulier lors de dissections des artères carotidiennes et vertébrales, ainsi que des anévrismes intracérébraux (12, 13).
- La peau est fine ce qui rend les veines visibles et les ecchymoses sont fréquentes. La biopsie de la peau permet de mettre en évidence une synthèse anormale du pro collagène de type III des fibroblastes cultivés (14).

Pseudoxanthoma elasticum

- Maladie de transmission autosomique (le plus souvent récessive mais parfois dominante). Mutation du gène ABCC6 sur le chromosome 16p13 (15,16).
- Dégénérescence et calcification progressives des fibres élastiques. Les événements neuro-vasculaires sont très rares (17). Il s'agit en général d'accidents ischémiques, plus rarement d'hémorragies intracérébrales (18). Une micro angiopathie sévère a été trouvée chez 3 patients (19).
- Des papules jaunes avec un diamètre de 1 à 5 mm sont retrouvées au niveau de la nuque, de l'aisselle et de l'aîne. La biopsie des lésions met en évidence des altérations des fibres élastiques et des dépôts calciques (16). A noter, des anomalies microscopiques chez des patients sans efflorescences cutanées typiques (20).

Dissection artérielle cervicale

- Une maladie héréditaire du tissu conjonctif est retrouvée chez 1 à 5% des formes sporadiques. Chez 20% des patients, de discrètes anomalies cliniques en faveur d'une maladie du tissu conjonctif sont mises en évidence (21), ce qui n'a pas pu être confirmé par une étude récente en comparant les patients avec un groupe ayant présenté un infarctus cérébral d'une autre étiologie (22).
- La microscopie électronique révèle des anomalies ultra structurales chez jusqu'à 70% des dissections sporadiques, la majorité ressemblant aux anomalies des syndromes d'Ehlers-Danlos III, IV ou du pseudoxanthoma elasticum (23-25). Des anomalies ultra structurales mineures, retrouvés chez certains patients avec une forme familiale, ne semblent pas constituer un facteur de risque (26).
- La biopsie cutanée n'est pas un outil standard dans le bilan étiologique d'une dissection cervicale sporadique ou familiale.

Impact thérapeutique

En l'absence de stratégie thérapeutique établie pour les maladies concernées, la biopsie cutanée permet de préciser certains diagnostics.

Coût

Acte : 19,99€ (Code CCAM : QZHA001) et suppléments biologiques selon les prescriptions.
Immuno-histochimie sur coupes en paraffine ou résine : 200 BP (200x2,52=504€) ;
Histopathologie sur biopsie unique ou multiple : 100 BP (100x2,52=252€) ; Immuno-histochimie sur coupes à congélation : 300 BP (300x2,52=756€).

Propositions

La biopsie cutanée est proposée en troisième intention dans le bilan étiologique de l'infarctus cérébral du sujet jeune.

Elle est indiquée devant la suspicion d'un syndrome de Sneddon et chez les patients avec une forte suspicion de CADASIL malgré un test génétique négatif. Elle peut être demandée pour certains syndromes rares en l'absence d'un test positif plus spécifique.

Références

1. Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965;77:180-185.
2. Marsch WC, Muckelmann R. Generalized racemose livedo with cerebrovascular lesions (Sneddon syndrome): an occlusive arteriopathy due to proliferation and migration of medial smooth muscle cells. *Br J Dermatol* 1985;112:703-708.
3. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol* 2001;145:285-288.
4. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. sDiagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-1138.
5. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, Domenga V, Cecillon M, Vahedi K, Ducros A, Cave-Riant F, Boussier MG, Tournier-Lasserre E. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-2051.
6. Peters N, Opherck C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005;62:1091-1094.
7. Yanagawa S, Ito N, Ikeda S. Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Neurology* 2002;58:817-820
8. Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S. Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology* 2003;23:327-334.
9. Le Charpentier Y, Crouzet J, Le Charpentier M, Lessana-Leibowitch M, Di Crescenzo MC, Bennett B, Abelanet R. [Fabry's disease without cutaneous angiokeratoma : diagnosis by electron microscope study of skin biopsy (author's transl)]. *Sem Hop* 1981;57:78-82.
10. Linthorst GE, De Rie MA, Tjiam KH, Aerts JM, Dingemans KP, Hollak CE. Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion. *Br J Dermatol* 2004;150:575-577.
11. Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002;33:680-684.
12. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-680.
13. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, Kalra M, Sullivan T, Glociczki P. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005;42:98-106.

14. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-37.
15. Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, Swart J, Kool M, van Soest S, Baas F, ten Brink JB, de Jong PT. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:228-231.
16. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, et Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;42:881-892.
17. van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, Steijlen PM, Swart J, Tijmes N, Limburg M. Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:315-319.
18. Bock A, Schwegler G. Intracerebral haemorrhage as first manifestation of Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Neurol Neurosurg* 2007.
19. Pavlovic AM, Zidverc-Trajkovic J, Milovic MM, Pavlovic DM, Jovanovic Z, Mijajlovic M, Petrovic M, Kostic VS, Stermic N. Cerebral small vessel disease in pseudoxanthoma elasticum: three cases. *Can J Neurol Sci* 2005;32:115-118.
20. Lebowitz M, Phelps RG, Yannuzzi L, Chang S, Schwartz I, Fuchs W. Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N Engl J Med* 1987;317:347-350.
21. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.
22. Dittrich R, Heidebreder A, Rohsbach D, Schmalhorst J, Nassenstein I, Maintz D, Ringelstein EB, Nabavi DG, Kühlenbaumer G. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007;68:2120-2124.
23. Brandt T, Hausser I, Orberk E, Grau A, Hartschuh W, Anton-Lamprecht I, Hacke W. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998;44:281-285.
24. Brandt T, Orberk E, Weber R, Werner I, Busse O, Müller BT, Wigger F, Grau A, Grond-Ginsbach C, Hausser I. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001;57:24-30.
25. Hausser I, Müller U, Engelter S, Lyrer P, Pezzini A, Padovani A, Moormann B, Busse O, Weber R, Brandt T, Grond-Ginsbach C. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. *Acta Neuropathol* 2004;107:509-514.
26. Martin JJ, Hausser I, Lyrer P, Busse O, Schwarz R, Schneider R, Brandt T, Kloss M, Schwaninger M, Engelter S, Grond-Ginsbach C. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006;37:2924-2929.

Biopsie musculaire

Limites et contre-indications

- Méthode invasive.
- La sensibilité est inférieure à 100%.
- Contre-indiquée chez le patient anticoagulé.

Résultats attendus

MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) et autres mitochondriopathies

- 80% des patients sont porteurs de la mutation 3243A>G de l'ARN de transfert de la leucine (MTTL1) (cf. propositions des tests génétiques).
- Un infarctus cérébral peut être la première manifestation d'une mitochondriopathie (1).
- La biopsie musculaire est un examen de troisième intention (2,3).
- L'analyse de la biopsie inclut (i) une coloration au trichrome de Gomori, (ii) l'étude immunohistochimique de la cytochrome c oxydase (COX) et de la succinate déshydrogénase (SDH), (iii) la microscopie électronique pour l'étude de la structure mitochondriale, et (iv) l'étude biochimique de l'activité des différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, de la β -oxydation et de la capacité de transport de la carnitine et de l'acyl-carnitine.

En cas de mutation de l'ADN mitochondrial des « fibres rouges déchiquetées » sont retrouvées (colorations trichrome de Gomori et SDH), liées à l'accumulation sous-sarcolemmale de mitochondries, ainsi qu'une mosaïque de la COX (2,3). Les « fibres rouges déchiquetées » sont particulièrement retrouvées chez les patients avec une mutation de l'ARN de transfert. Une diminution régulière de la COX avec une coloration intense de la SDH évoque une mutation nucléaire.

Une seule « fibre rouge déchiquetée » chez une personne âgée de moins de 30 ans fait suspecter une mitochondriopathie et un taux supérieur à 2% à tout âge confirme le diagnostic (4). L'absence de coloration pour la COX dans plus de 2% des fibres chez des patients de moins de 50 et une absence supérieure à 5% à tout âge fait suspecter un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (4).

Une absence d'anomalie à la biopsie musculaire n'exclut pas une mitochondriopathie. Dans ce sens, un patient atteint de MELAS peut avoir une biopsie normale (5).

La biopsie musculaire permet aussi une analyse des artéioles, et trouve ainsi un intérêt dans les suspicions de pathologies de la paroi artérielle.

Impact thérapeutique

En l'absence de stratégie thérapeutique établie, un résultat positif permet la confirmation du diagnostic.

Coût

Acte : 55,80€ (Code CCAM : AHHA002) et suppléments d'analyse anatomo-pathologique et histochimique.

Immuno-histochimie sur coupes en paraffine ou résine : 200 BP (200x2,52=504€) ;
Histopathologie sur biopsie unique ou multiple : 100 BP (100x2,52=252€) ; Immuno-histochimie sur coupes à congélation : 300 BP (300x2,52=756€).

Proposition

La biopsie musculaire est indiquée devant la forte suspicion clinique d'une mitochondriopathie malgré la négativité des analyses de première et de deuxième intentions.

Références

1. Martinez-Fernandez E, Gil-Peralta A, Garcia-Lozano R, Chinchon I, Aguilera I, Fernandez-Lopez O, Arenas J, Campos Y, Bautista J. Mitochondrial disease and stroke. *Stroke* 2001;32:2507-2510.
2. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004;11:163-186.
3. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurol* 2002;1:343-351.
4. Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996;36:260-267.
5. Taylor RW, Chinnery PF, Haldane F, Morris AA, Bindoff LA, Wilson J, Turnbull DM. MELAS associated with a mutation in the valine transfer RNA gene of mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1996;40:459-462.

Biopsie cérébrale et leptoméningée

Limites et contre-indications

- Méthode invasive.
- La sensibilité est inférieure à 100%.
- Contre-indiquée chez le patient anticoagulé.

Résultats attendus

Les angéites sont rarement à l'origine d'un accident vasculaire cérébral chez le sujet jeune (1,2).

Angéite primitive du système nerveux central

- Cette affection rare est une entité hétérogène avec des formes granulomateuses et non-granulomateuses. La biopsie retrouve une infiltration inflammatoire de la paroi des artères intracérébrales et méningées de petit et moyen calibre : l'infiltration est composée de lymphocytes, histiocytes et/ou cellules géantes, associée à une nécrose fibrinoïde de degré variable (3).
- La sensibilité de la biopsie est difficile à évaluer. Toutes les études sont basées sur une suspicion clinique au départ. Quoiqu'il en soit, elle est une aide au diagnostic ou elle donne un diagnostic différentiel dans la majeure partie des cas (4-6). A retenir, un résultat négatif à la biopsie est rencontré chez 25% des patients avec une confirmation post mortem (7).
- La probabilité de retrouver des anomalies dans la biopsie semble plus importante dans les régions avec anomalies radiologiques, sans qu'une étude formelle n'ait été réalisée à ce jour (3,4).
- Selon une étude, les résultats de la biopsie ouverte sont similaires à la biopsie stéréotaxique (4). Cependant, d'autres études ont trouvé une sensibilité inférieure en utilisant une approche stéréotaxique (6).
- Tous les patients avec une angéite cérébrale primitive du système nerveux ont une atteinte du parenchyme. Cependant, seulement 77% des biopsies leptoméningées de ces patients révèlent des anomalies, ce qui souligne, selon les auteurs, l'intérêt de biopsier à la fois le parenchyme et les leptoméninges (4). Ces résultats contredisent des observations antérieures (7).
- Le risque de morbidité sévère est faible (4,5).

Angéites secondaires du système nerveux central (16)

- Angéites inflammatoires
 - Lupus
Maladie auto-immune multisystémique, une vascularite survient chez 10-15% des patients. La vascularite du neuro-lupus avec rupture de la paroi vasculaire et nécrose de la limitante élastique interne et des fibres musculaires est extrêmement rare. Il s'agit alors d'une nécrose fibrinoïde des petites artères, des artérioles et des capillaires. Les manifestations vasculaires du lupus sont plus souvent secondaires à la présence d'anticorps anti-phospholipides et à leur activité pro-coagulante. (Voir chapitre spécifique)
 - Polyartérite noueuse

Groupe hétérogène d'angéites comprenant la polyartérite noueuse classique (atteinte des artères de moyen calibre), la polyangéite microscopique (atteinte des artères de petit calibre) et le syndrome de Churg-Strauss (atteinte des artères de moyen ou petit calibre avec ou sans granulomes).

Accidents vasculaires cérébraux chez environ 20% des patients (8,9), mais habituellement alors que le diagnostic est déjà posé (10).

- Granulomatose de Wegener
Angéite des vaisseaux de petit calibre.
Les accidents vasculaires cérébraux surviennent seulement chez 4% des patients (11).
- Artérite de Takayasu
Angéite granulomateuse intéressant l'aorte et ses troncs.
Les infarctus cérébraux sont rares et la biopsie n'est pas utile dans le bilan étiologique.
- Artérite à cellules géantes
Angéite du sujet âgé, exceptionnellement rencontrée avant l'âge de 55 ans (12-14). Biopsie artérielle de l'artère temporale superficielle pour affirmer le diagnostic.
- Angéite infectieuse, toxique ou secondaire à des néoplasies
Une angéite peut être rencontrée dans le contexte d'une infection (virale, bactérienne, parasitaire ou fongique), d'un cancer (cutané ou syndrome lymphoprolifératifs), d'un traitement médicamenteux ou de la prise de toxiques (15,16). Cependant, ces formes surviennent dans un cadre posant peu de problèmes diagnostiques et la biopsie est rarement indiquée.

Impact thérapeutique

Le diagnostic d'une angéite cérébrale a pour conséquence la mise en place d'un traitement par immunosuppresseurs ou par corticoïdes.

Coût

Acte de biopsie cérébrale avec crâniotomie : 204,28€ (Code CCAM:ACHA002) et suppléments anatomo-pathologiques. Biopsie par voie stéréotaxique, acte : 522,50€ (Code CCAM :ACHB001)

Immuno-histochimie sur coupes en paraffine ou résine : 200 BP (200x2,52=504€) ; Histopathologie sur biopsie unique ou multiple : 100 BP (100x2,52=252€) ; Immuno-histochimie sur coupes à congélation : 300 BP (300x2,52=756€).

Propositions

La biopsie cérébrale et leptoméningée est indiquée devant la suspicion clinique d'une angéite cérébrale en l'absence d'éléments paracliniques confirmant cette hypothèse. La biopsie cérébrale et leptoméninge est le seul examen permettant d'affirmer une angéite cérébrale primitive. Elle sera proposée en l'absence de possibilité de biopsier un tissu plus facilement accessible.

Références

1. Ferro JM, Crespo M. Young adult stroke: neuropsychological dysfunction and recovery. Stroke 1988;19:982-986.
2. Ferro JM, Crespo M. Prognosis after transient ischemic attack and ischemic stroke in young adults. Stroke 1994;25:1611-1616.

3. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:341-348.
4. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53:858-860.
5. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:30-38.
6. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22:662-667.
7. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293-306.
8. Ford RG, Siekert RG. Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. *Neurology* 1965;15:114-122.
9. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 1983;14:155-167.
10. Reichart MD, Bogousslavsky J, Janzer RC. Early lacunar strokes complicating polyarteritis nodosa: thrombotic microangiopathy. *Neurology* 2000;54:883-889.
11. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
12. Love S, Renowden S, Carter M. Ruptured vertebrobasilar aneurysm associated with giant cell arteritis in a young boy. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:92-96.
13. Pipinos II, Hopp R, Edwards WD, Radio SJ. Giant-cell temporal arteritis in a 17-year-old male. *J Vasc Surg* 2006;43:1053-1055.
14. Thal DR, Barduzal S, Franz K, Herrmann G, Bode F, Lambrecht E, Schlote W. Giant cell arteritis in a 19-year-old woman associated with vertebral artery aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuropathol* 2001;20:80-86.
15. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766-776.
16. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:317-336.

Biopsie artérielle

Les limites et contre-indications

- Méthode invasive.
- La sensibilité est inférieure à 100%.
- Contre-indiquée chez le patient anticoagulé.

Coût

Biopsie artère temporale Acte: 52,25€ (Code CCAM:EBHA001) et supplément d'analyse anatomo-pathologique.

Immuno-histochimie sur coupes en paraffine ou résine : 200 BP (200x2,52=504€) ;
Histopathologie sur biopsie unique ou multiple : 100 BP (100x2,52=252€) ; Immuno-histochimie sur coupes à congélation : 300 BP (300x2,52=756€).

Propositions

La biopsie artérielle n'est pas proposée dans le bilan étiologique de l'IC du sujet jeune.

La biopsie de l'artère temporale superficielle est indiquée devant la suspicion d'une artérite à cellules géantes temporale, exceptionnelle chez le sujet jeune.

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Cinq niveaux de prescriptions

Le groupe de travail de la Société Française de Neuro-Vasculaire propose une hiérarchisation du bilan étiologique d'un Infarctus Cérébral survenu chez un adulte de moins de 55 ans pour lequel l'indispensable examen clinique complet et général n'a pas permis d'orienter le diagnostic étiologique ou de focaliser la recherche dans un domaine spécifique.

Les examens à réaliser en vue de la mise en place d'une thérapeutique d'urgence de l'IC, comme la thrombolyse intra-veineuse, sont exclues de ces propositions et demeurent une priorité absolue.

Le groupe de travail tient à rappeler que ces patients doivent être admis en Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire afin de bénéficier d'une prise en charge optimale. Enfin, des avis spécialisés auprès de cardiologues, dermatologues et ophtalmologues sont indiqués dans la plupart des cas.

Les examens complémentaires prescrits dans le cadre du bilan étiologique d'un IC du sujet jeune se répartissent en cinq niveaux :

- Le bilan initial à réaliser dans tous les cas
- Les examens de deuxième intention, réalisés en l'absence d'étiologie trouvée au bilan initial ou en complément de ce bilan.
- Les examens de troisième intention, réalisés plus rarement mais avec un impact thérapeutique
- Les examens de quatrième intention dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé
- Les examens sans indication à ce jour car inutiles ou sans intérêt démontré.

Le bilan initial à réaliser dans tous les cas

Imagerie

Exploration du parenchyme :

- IRM cérébrale : c'est l'examen à réaliser dans le bilan de première intention car la multiplicité des séquences disponibles permet une exploration complète du parenchyme cérébral et oriente vers l'étiologie.
- Scanner cérébral sans injection : utilisable en cas de non accessibilité à l'IRM.

Exploration artérielle :

- Angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis: examen à réaliser dans le bilan de première intention. Des coupes axiales cervicales en séquence T1 avec suppression de graisse seront réalisées pour la détection des dissections des artères cervicales.

ou

- Angio-Scanner des troncs supra-aortiques : en cas de non accessibilité ou contre-indication à l'IRM, l'association du scanner cérébral et de l'angio-scanner des TSA permettra de réaliser un bilan satisfaisant avec une excellente exploration des artères intra et extra-crâniennes, une bonne sensibilité pour le diagnostic de dissection et de sténose athéromateuse et pourra faire suspecter le diagnostic d'angéite cérébrale.

et

- L'écho-doppler des troncs supra-aortiques : seule technique utilisable en pratique quotidienne qui permet d'explorer la paroi artérielle. Il est couplé avec le doppler trans-crânien pour l'exploration des artères intra-crâniennes.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- ECG systématique et monitoring ECG indispensable les premiers jours pour les patients hospitalisés.

Exploration morphologique :

- Échographie cardiaque Trans-Thoracique : elle sera discutée si une étiologie semble d'emblée évidente (par exemple dissection artérielle).

Biologie

- Examens biologiques usuels : la formule sanguine, la numération plaquettaire, la glycémie à jeun, le bilan électrolytique, la CRP, le bilan de coagulation (temps de Quick, temps de céphaline activée, fibrinogène), la troponine, le bilan lipidique à jeun (Triglycérides, Cholestérol total, HDL et LDL), la fonction rénale (clairance de la créatinine et protéinurie recherchée à la bandelette), le bilan hépatique (transaminases, gamma glutamyl transférase et phosphatases alcalines). Les β HCG seront dosés chez toutes les femmes.

- Recherche de toxiques (Cannabis, Cocaïne, Amphétamines et Opiacés) : dosages sanguins ou urinaires systématiques, mais à discuter si étiologie d'emblée évidente (dissection). Ces tests peuvent n'être positifs que pendant quelques heures.

Les examens de deuxième intention, réalisés en l'absence d'étiologie trouvée au bilan initial ou en complément de ce bilan

Imagerie

Exploration artérielle :

- L'exploration artérielle pourra être complétée par les techniques non réalisées précédemment.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- Holter ECG : il sera réalisé en l'absence d'étiologie évidente. Il n'est pas indiqué si l'ECG de repos montre une AC/FA. Il faut privilégier les enregistrements de longue durée, ou à défaut répéter les enregistrements Holter ECG ou prolonger le monitoring.

Exploration morphologique :

- Radiographie Pulmonaire: doit être effectuée en deuxième intention, elle apporte des éléments d'information indispensable sur la morphologie cardiaque et le parenchyme pulmonaire (malformation artério-veineuse pulmonaire par exemple).

- Échographie cardiaque Trans-Œsophagienne (ETO) : proposée en complément de l'ETT.

L'ETO est supérieure à l'ETT pour la recherche des principales étiologies cardio-emboliques (exploration de l'oreillette, du septum inter-auriculaire et de la crosse de l'aorte).

En présence d'une AC/FA, l'ETO sera discutée dans le cadre du bilan étiologique d'une cardiopathie sous-jacente.

Si la réalisation de l'ETO est contraindiquée un angio-scanner cardiaque ou une angio-IRM cardiaque pourront être proposés.

Biologie

- Examens biologiques usuels : hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, hémocultures en cas de fièvre.
- Ponction Lombar : doit être réalisée lorsqu'une étiologie infectieuse ou inflammatoire est suspectée. Une réaction cellulaire modérée est habituelle au décours d'un IC et ne doit pas faire systématiquement évoquer un mécanisme infectieux ou inflammatoire.
- Sérologies VIH et Syphilitiques : après un interrogatoire sur l'exposition aux risques et accord du patient.
- Bilan immunologique : à réaliser sur des arguments cliniques ou biologiques d'orientation.

Dosage des Anticorps Anti Nucléaires, Complément, Facteur Rhumatoïde, Cryoglobulines, Électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, Immuno électrophorèse des protéines sériques, Anticorps Anti SS-A, Anticorps Anti SS-B, Anticorps Anti Sm, Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires (c-ANCA et p-ANCA), enzyme de conversion, complété par des sérologies hépatite B et C, VIH et

sérologie *Borrelia Burgdorferi*.

- Dosage D-dimères à réaliser le plus précocement possible en raison d'un risque de faux positif. Leur augmentation devra faire évoquer la possibilité d'une CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée) ou d'une néoplasie.
- Recherche d'un Syndrome des Anti Phospholipides : Elle repose sur la recherche d'Anticorps Anti Cardiolipine et d'Anticoagulant Circulant Lupique et d'Anticorps anti β 2-GP1.
 - Un résultat négatif doit être contrôlé à distance. doit être proposée :
 - Le diagnostic de SAPL ne sera définitivement retenu qu'après une deuxième analyse à 12 semaines du premier diagnostic biologique.
- Électrophorèse de l'hémoglobine : réalisée si facteurs ethniques prédisposants ou anomalies biologique évocatrices.

Les examens de troisième intention, réalisés plus rarement mais avec un impact thérapeutique

Imagerie

Exploration artérielle :

- Angiographie par voie intra-artérielle : L'angiographie conventionnelle à visée diagnostique n'est réalisée qu'exceptionnellement, du fait de son caractère invasif et de ses complications potentielles. Elle ne devra être pratiquée qu'en cas de doute diagnostique, en particulier pour les suspicions de dissections, de dysplasie fibromusculaire et de vasculopathies cérébrales, ne pouvant être affirmées par les trois examens précédemment décrits (ARM, Angio-Scanner et Écho-doppler) et après une lecture contradictoire de l'ensemble des examens non invasifs réalisés n'aboutissant pas à une analyse consensuelle.
- Séquences T1 en coupes axiale haute résolution avec antenne de surface, avec saturation des flux et de la graisse après gadolinium, pourrait confirmer une angéite, en montrant la prise de contraste et l'épaississement de la paroi artérielle
- Scanner thoracique à la recherche d'une malformation artério-veineuse pulmonaire (Maladie de rendu Osler).

Exploration du parenchyme :

- Spectroscopie IRM : pourra être réalisée en cas de suspicion de mitochondriopathie ou d'autre maladie métabolique.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- R-Test : Le R-test est peu disponible et ne peut pas être proposé en première intention. Il augmente la probabilité de détection de trouble du rythme paroxystique, ainsi il peut être proposé chez les patients pour lesquels les données clinico-radiologiques sont fortement évocatrices d'un mécanisme cardio-embolique.

Biologie :

- Le dosage plasmatique de l'homocystéine totale est réalisé en troisième intention car son rôle reste discuté et la supplémentation vitaminique en cas d'hyperhomocystéinémie modérée n'a pas fait la preuve de son efficacité en prévention secondaire.

Un taux très élevé d'homocystéine plasmatique ($>100\mu\text{mol/l}$) doit faire évoquer l'existence d'un déficit en Cystathionine β synthase (CBS) ou en Méthionine Tétra Hydro Folate Réductase (MTHFR) ou encore une anomalie du métabolisme de la vitamine B12. Un dosage urinaire de l'homocystinurie, la recherche d'une acidurie méthylmalonique, des tests fonctionnels ou des études génétiques permettront de préciser ce déficit. Même si ces anomalies sont extrêmement rares, des traitements efficaces existent (vitamines).

L'hyperhomocystéinémie modérée ($<30\mu\text{mol/l}$) est un facteur de risque lié au développement de l'athérosclérose, elle est aussi retrouvée dans les dissections artérielles.

- Dosage des lactates et des pyruvates sanguins à jeun et en post prandial : à réaliser si une mitochondriopathie est suspectée. Les lactates seront aussi dosés dans le LCR.
- Amoniémie sanguine et analyse des gaz du sang : à réaliser si une anomalie du métabolisme de l'urée ou des acides aminés est suspectée. En cas d'anomalie ces examens pourront être complétés par une chromatographie des acides aminés.
- Recherche de maladie de Fabry par dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase à réaliser à tous les IC sans cause définie car même s'il s'agit d'une affection rare, il existe un traitement. Dans un deuxième temps on confirmera par la recherche de la mutation du gène GLA.
- Analyses génétiques par biologie moléculaire : Les analyses génétiques ne sont réalisées que devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.
- La mutation acquise (V617F) JAK2 sera recherchée en cas de polyglobulie ou thrombocytemie.

Biopsies

- Biopsie de peau : indiquée devant la suspicion d'un syndrome de Sneddon et chez les patients avec une forte suspicion de CADASIL malgré un test génétique négatif.
- Biopsie musculaire : indiquée devant la forte suspicion clinique d'une mitochondriopathie malgré la négativité des analyses de première et de deuxième intentions.
- Biopsie cérébrale et leptoméningée : indiquée devant la suspicion clinique d'une angéite cérébrale en l'absence d'éléments paracliniques confirmant cette hypothèse.
- Biopsie de l'artère temporale superficielle : indiquée devant la suspicion d'une artérite à cellules géantes temporelle, exceptionnelle chez le sujet jeune.

Les examens de quatrième intention dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé

Imagerie

- ARM du polygone de Willis avec ou sans gadolinium en IRM à 3Tesla : pourrait améliorer la sensibilité de l'ARM TOF pour le diagnostic de maladie des artères intracrâniennes de moyen calibre.
- IRM de haute résolution à 3T en coupes axiales avec antenne de surface (IRM de plaque) : augmente la sensibilité de l'IRM pour détecter les dissections cervicales en montrant l'hématome
- IRM 3T avec gadolinium : fiabilité comparable, voir supérieure à l'ETO pour visualiser l'athérome de la crosse aortique.
- Imagerie fonctionnelle moléculaire TEP

Cardiologie

- Écho-Doppler veineux des membres inférieurs : examen à réaliser lorsque un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, mais aucune étude n'a confirmé l'intérêt de cette recherche.
- Angio-scanner cardiaque : l'angio-scanner cardiaque n'est pas proposé dans le bilan étiologique habituel de l'IC. Il pourra éventuellement être réalisé si l'ETO et l'angio-IRM cardiaque sont contre indiquées. Il peut aussi être proposé lors de doute diagnostique concernant un thrombus de l'auricule gauche ou pour préciser les rapports anatomiques d'une masse intracardiaque avec les structures médiastinales adjacentes.
- Angio-IRM cardiaque : L'Angio-IRM cardiaque n'est pas proposée dans le bilan étiologique habituel de l'IC. Elle pourra éventuellement être réalisé si l'ETO est contre indiquée.
- Angio-IRM veineuse des membres inférieurs : Technique nouvelle rarement comparée à l'écho-doppler dont les résultats sont à confirmer. Peut être réalisée lorsque un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, shunt droit – gauche en échocardiographie (mécanisme rarement confirmé).

Biologie

- Recherche de Thrombophilie : Il n'y a pas de justification à pratiquer en routine la recherche coûteuse d'une thrombophilie. Seule la recherche soigneuse des Anticorps anti-phospholides est indiquée. (cf supra)
 - Le dosage des protéines S, C et de l'antithrombine.
 - Recherche d'une résistance à la Protéine C Activée et mutation Leiden du facteur V.
 - Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine.
 - Ces recherches pourront être proposées en tenant compte des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, ou lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est évoqué (mécanisme rarement confirmé).

La prise en charge thérapeutique d'une thrombophilie découverte après un IC n'est pas définie.

Les examens non recommandés ou sans indication

Imagerie

- Imagerie fonctionnelle moléculaire TEMP

Cardiologie

- Holter implantable : Aucune donnée ne justifie à ce jour la réalisation de cet examen dans le bilan étiologique des IC du sujet jeune.
- Explorations endocavitaires : Pas d'indication à ce jour.
- Angio-scanner veineux des membres inférieurs : Non recommandé en raison de l'irradiation et du faible bénéfice comparé à l'écho-doppler.

Biologie

- Recherche de la mutation de la MTHFR et réalisation d'un test de charge en méthionine sont sans intérêt.
- Dosages des vitamines B6 et B12 ainsi que le dosage de l'acide folique n'ont pas d'intérêt dans le bilan étiologique de l'IC et ne seront réalisés que s'il existe une hyperhomocystéinémie (origine carencielle ?).
- Dosage facteur VIII : Données scientifiques insuffisantes, néanmoins un rôle ne peut être complètement exclu.
- Dosage protéine Z : Données scientifiques insuffisantes pour donner une recommandation claire concernant le dosage de la protéine Z et la recherche des polymorphismes de son gène.

Annexe 1 : Composition du groupe de rédaction

Rouanet François, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Sibon Igor, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Goizet Cyril, Service de Génétique, CHU Bordeaux
Renou Pauline, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Meissner Wassilios, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux

Bernady Patricia, Service de Neurologie, CH Côte Basque Bayonne
Cottin Vincent, Service de Pneumologie, CHU Lyon
Debruxelles Sabrina, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Freyburger Geneviève, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Guérin Viviane, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Jais Pierre, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Kazadi Annabelle, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Lafitte Stéphane, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Le Cam-Duchez Véronique, Laboratoire d'hémostase, CHU Rouen
Massardier Evelyne, Service de Neurologie, CHU Rouen
Neau Jean-Philippe, Service de Neurologie, CHU Poitiers
Orgogozo Jean-Marc, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Redonnet-Vernhet Isabelle, Laboratoire de Biochimie, CHU Bordeaux.
Roudaut Raymond, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Tardy Jean, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Tourdias Thomas, Service de Neuro-Radiologie, CHU Bordeaux
Triquenot-Bagan Aude, Service de Neurologie, CHU Rouen
Vergnes Christine, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Wolff Valérie, Service de Neurologie, CHU Strasbourg

Annexe 2 : Composition du groupe de lecture

Alamowitch Sonia, service de Neurologie, Hôpital Tenon Paris
Albucher Jean-François, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Arquizan Caroline, Service de Neurologie, CHU Montpellier
Biron-Andréani Christine, Laboratoire d'Hématologie, CHU Montpellier
Blanco Patrick, Laboratoire d'Immunologie, CHU Bordeaux
Bousser Marie-Germaine, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Bracard Serge, Service de Radiologie, CHU Nancy
Constans Joel, Service de Médecine Vasculaire, CHU Bordeaux
Derumeaux Geneviève, Service de Cardiologie, CHU Lyon
Donal Erwan, Département de Cardiologie, CHU Rennes
Drouet Ludovic, Service d'Hématologie, Hôpital Lariboisière Paris
Ferrier Anna, Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand
Gauvrit Jean-Yves, Département d'Imagerie Neuro-Faciale, CHU Rennes
Joutel Anne, INSERM U-740, Faculté Lariboisière Paris
Larrue Vincent, Service de Neurologie, CHU Toulouse Rangueil
Lecompte Thomas, Hématologie Biologique, CHU Nancy
Macian Francisco, Service de Neurologie, CHU Limoges
Moulin Thierry, Service de Neurologie, CHU Besançon
Nguyen Philippe, Laboratoire central d'Hématologie, CHU Reims
Niclot Philippe, Service de Neurologie, CH Pontoise

Nighoghossian Norbert, Service de Neurologie, CHU Lyon
Pernod Gilles, Service de Biologie, CHU Grenoble
Pico Fernando, Service de Neurologie, CH Versailles
Pinel Jean-François, Service de Neurologie, CHU Rennes
Rodier Gilles, Service de Neurologie, CH Mulhouse
Touzé Emmanuel, Service de Neurologie, Hôpital Ste Anne Paris
Vandamme Xavier, Service de Neurologie, CH La Rochelle
Woimant France, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Zuber Mathieu, Service de Neurologie, Hôpital St Joseph Paris