

Le dossier – FA silencieuse

Conduite à tenir devant un AVC ischémique cryptogénique

RÉSUMÉ : Le bilan étiologique après un accident vasculaire cérébral (AVC) est primordial, il conditionne la prévention secondaire et influence donc le risque de récurrence. Certains AVC demeurent de cause indéterminée : ce sont les AVC d'origine cryptogénique.

Les AVC cryptogéniques représentent classiquement 25 % des AVC ischémiques ou infarctus cérébraux (IC) et des accidents ischémiques transitoires (AIT), exposant le patient à un traitement de prévention secondaire inadapté.

Lorsque le diagnostic étiologique d'un AVC reste indéterminé, les recommandations thérapeutiques se font par défaut vers une antiagrégation plaquettaire et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

Une étroite collaboration entre neurologues vasculaires et cardiologues est donc nécessaire autour des patients présentant un AVC cryptogénique, en particulier pour la recherche d'une arythmie cardiaque emboligène. Les nouveaux dispositifs d'enregistrement ECG prolongé nous offrent l'espoir d'un meilleur dépistage de l'arythmie et donc de la réduction des AVC de cause inconnue.



J.-F. ALBUHER

Département de Neurologie,
Pôle neurosciences, UF Soins intensifs
neurovasculaires,
Hôpital Pierre-Paul Riquet, TOULOUSE.

Un mécanisme ischémique est impliqué dans environ 85 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC, 105 310 patients en 2012 en France) [1] et, bien sûr, la totalité des accidents ischémiques transitoires (AIT, 19 597 patients en 2012) [1]. Les AVC ischémiques (AVCI) sont secondaires, par ordre de fréquence, à un phénomène cardio-embolique, une microangiopathie ou maladie des petites artères (**fig. 1**), une athérosclérose ou maladie des grosses artères (**fig. 2**), une dissection artérielle cervicale, surtout chez le sujet jeune, et des causes plus rares, et de nature très variable (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible [SVCR], vascularite auto-immune ou infectieuse du système nerveux central, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], etc.) [2].

De nombreux AVC restent cependant sans diagnostic étiologique déterminé et

sont dits cryptogéniques. La prévalence des AVC cryptogéniques est classiquement estimée entre 25 et 30 % des cas [2] selon les études se référant aux classifications étiologiques historiques d'Oxford (1991) et surtout TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, 1993). Néanmoins, l'évolution des connaissances physiopathologiques et des techniques et méthodes de diagnostic au cours des deux dernières décennies a permis de réduire significativement la part des AVC restant de cause indéterminée. Ces éléments sont intégrés dans les classifications plus récentes, comme la *Causative Classification of Stroke system* (CCS, 2010) et la classification ASCOD (*Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Others causes and Dissection*, 2013).

Au sein des AVC cryptogéniques, un grand nombre demeure fortement sus-

Le dossier – FA silencieuse

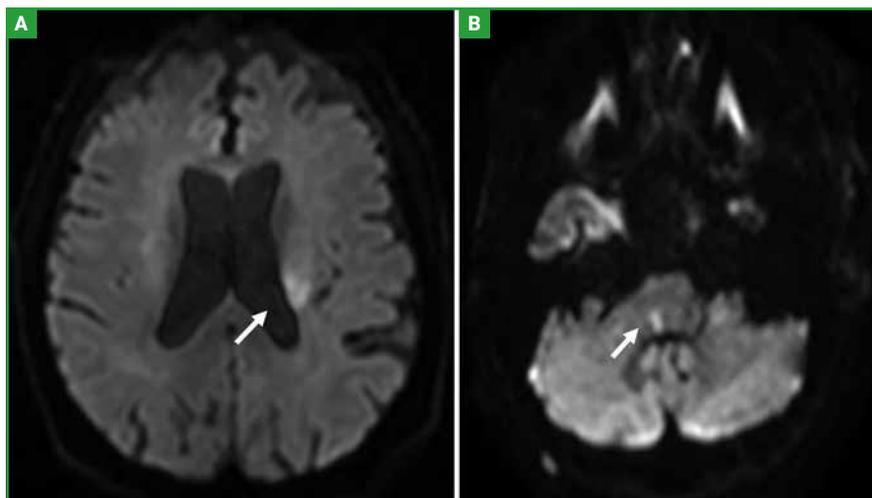


Fig. 1 : Deux exemples d'AVC lacunaires secondaires à une microangiopathie d'origine hypertensive. A : corona radiata gauche; B : bulbe paramédian droit.

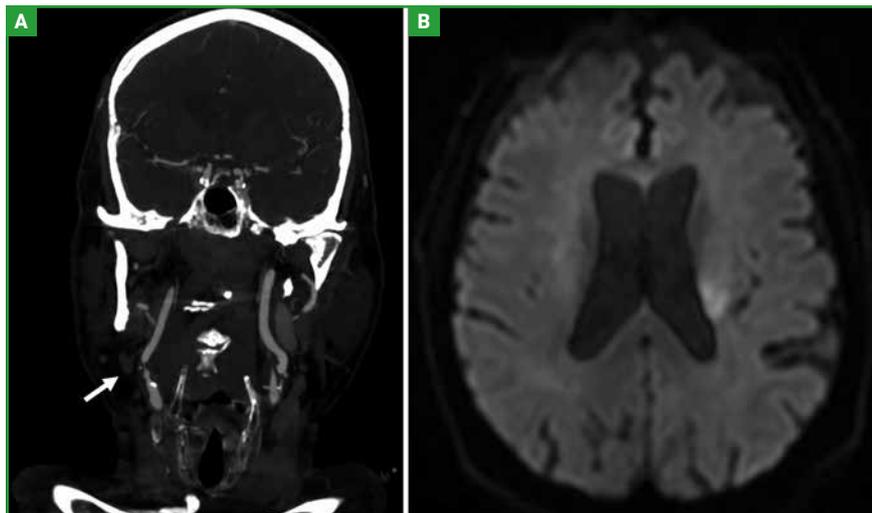


Fig. 2 : Athérosclérose. A : sténose serrée du bulbe carotidien interne droit; B : AVC jonctionnel hémisphérique droit en regard.

pect d'être de cause cardio-embolique et le concept d'ESUS (*Embolic Stroke of Undetermined Source*) a été développé en 2014 [3] pour rendre compte de ce sous-type particulier d'AVC ischémique cryptogénique, redevable d'un bilan étiologique spécifique. Une étude internationale récente estime les ESUS à 16 % de tous les AVC, soit plus de la moitié des AVC cryptogéniques [4].

L'enjeu du diagnostic étiologique d'un AVC ou d'un AIT est majeur, car c'est de

ce dernier que dépendent les mesures de prévention secondaire et donc la réduction de la morbi-mortalité. Un AVC cryptogénique expose le patient à un traitement de prévention secondaire inadapté, et donc à une récurrence et aux séquelles qui s'y rattachent.

Ce travail poursuit deux objectifs :

- détailler la conduite à tenir diagnostique permettant de réduire le nombre d'AVC cryptogéniques afin d'en développer l'utilisation en pratique clinique;

- proposer une conduite à tenir thérapeutique face à un AVC restant cryptogénique malgré un bilan complet.

Bilan de première intention

Selon les recommandations actuelles, le bilan minimal à effectuer devant un AVC doit comprendre :

- une imagerie cérébrale, idéalement par IRM ou à défaut par TDM (tomodensitométrie);
- un examen non invasif des vaisseaux extra- et intracrâniens par ARM (angiographie par résonnance magnétique), angio-TDM ou écho-Doppler;
- une évaluation cardiaque rythmique par ECG et, en cas de normalité, par Holter-ECG de 24 ou 48 heures, et morphologique, classiquement par échocardiographie transthoracique (ETT);
- enfin, un bilan sanguin standard est requis : exploration de l'hémostase comprenant NFS-plaquettes, TP, TCA, D-dimères, fibrinogène et, en cas de traitement par anti-vitamine K, dosage de l'INR.

À l'issue de ce bilan, 25 à 30 % des infarctus cérébraux (IC) restent sans cause déterminée, et ce pour trois raisons :

>>> Premièrement, dans un peu moins de 5 % des cas [2], il existe **plusieurs causes associées** probables d'AVC. Par exemple, l'association chez un patient atteint d'un infarctus sylvien droit d'une fibrillation auriculaire (FA) et d'une sténose athéromateuse carotidienne droite $\geq 70\%$ (selon la classification TOAST) ou à 50 % (selon la classification ASCOD). Dans ce cadre-là, la prévention secondaire devra agir sur toutes ces causes (dans cet exemple, revasculariser la carotide et traiter la FA).

>>> Deuxièmement, **le bilan de première intention est incomplet**. En effet, une étude canadienne récente a montré que seulement 30,6 % des patients avaient bénéficié d'un Holter-

ECG de 24 heures dans les 90 jours suivant l'AVC [5], alors que les causes cardio-emboliques sont les plus fréquentes. Par ailleurs, les lacunes, AVC ischémiques de petite taille (≤ 15 mm de grand axe), peuvent aisément passer inaperçues si seule une TDM cérébrale a été réalisée; dans ce cas, le diagnostic étiologique de microangiopathie ne pourra pas être porté et l'infarctus pourra être classé cryptogénique faute d'investigation adaptée.

>>> Troisièmement, lorsque le bilan de première intention a été effectué et qu'aucune cause probable à cet AVC n'apparaît, un bilan de seconde intention doit être réalisé. Ce sont les "vrais" IC cryptogéniques qui méritent de se poser la question de la nécessité d'investigations supplémentaires

■ Causes cardio-emboliques

Les étiologies cardio-emboliques sont les plus fréquentes, en particulier chez les sujets âgés. Leur recherche est essentielle car leur découverte implique la mise en place d'une anticoagulation orale au long cours en prévention secondaire.

Une origine embolique est fortement suspectée devant la présence d'infarctus multi-territoriaux (**fig. 3**) en l'absence de CIVD, qu'ils soient de même âge ou d'âge différent. Lorsque l'infarctus est unique, l'origine embolique peut tout de même être évoquée sur la base des **critères ESUS** :

- infarctus non lacunaire (une lacune correspondant à un infarctus sous-cortical de 2 cm de grand axe au maximum en IRM et 5 cm en TDM localisé dans le territoire d'une artère perforante);
- et absence d'athérome carotidien de degré de sténose ≥ 50 %, de cause cardio-embolique majeure (FA permanente ou paroxystique, flutter auriculaire, fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] < 30 %, infarctus du myocarde de moins de 4 semaines, thrombus, myxome ou autre tumeur intracardiaque et rétrécissement mitral) ou d'autre cause à l'issue du bilan de première intention. Ces causes ne pouvant être éliminées formellement par une ETT, une échocardiographie transœsophagienne (ETO) doit systématiquement être pratiquée à ce stade. À noter que certains centres recommandent l'ETO dès le bilan initial.

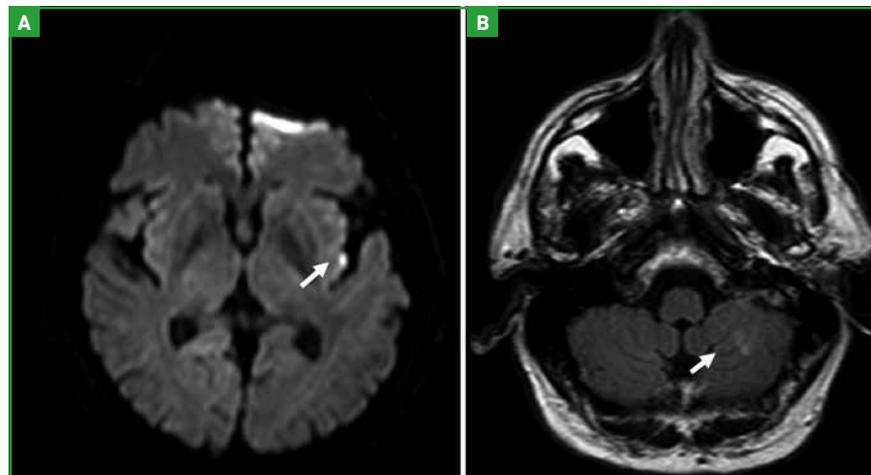


Fig. 3 : AVC dans plusieurs territoires = AVC fortement évocateur de cause cardio-embolique par association d'un infarctus récent (visible en séquence de diffusion) insulaire gauche cortical, dépendant de la circulation carotidienne gauche (A) et d'une séquelle plus ancienne (visible uniquement en séquence FLAIR) hémisphérique cérébelleuse gauche, dépendant de la circulation vertébro-basilaire (B). Aspect IRM compatible avec une classification ESUS si le bilan standard n'a pas abouti à une cause évidente.

■ Recherche d'arythmie atriale paroxystique emboligène

Lorsqu'un AVC remplit les critères ESUS, tout doit être mis en œuvre pour rechercher une arythmie cardiaque paroxystique emboligène, spécialement chez le sujet âgé. Un Holter-ECG standard n'est alors pas suffisant : l'étude prospective randomisée EMBRACE [6] a établi qu'un monitoring cardiaque externe prolongé pendant 4 semaines permettait de mettre au jour un épisode de fibrillation auriculaire soutenue chez 16,1 % des patients contre seulement 3,2 % par le seul recours à un Holter-ECG de 24 heures.

De même, l'étude CRYSTAL-AF [7], également prospective et randomisée, conclut à la mise en évidence d'au moins un épisode de FA soutenue chez 30 % des patients porteurs d'un monitoring cardiaque implantable à 36 mois contre 3 % dans le groupe contrôle.

Une autre étude prenant en compte tous les types de tachyarythmie infraclinique chez des patients déjà porteurs de *pacemaker* retrouve des chiffres similaires avec un risque relatif d'AVC ischémique de 2,50 [8]. Cette étude souligne l'intérêt de l'interrogation des *pacemakers* chez les patients qui en sont porteurs. Le diagnostic est d'importance car la détection d'une FA paroxystique chez un patient ESUS est associée à un risque de récurrence à 5 ans 3,37 fois plus élevé que chez les patients ESUS sans FA détectée lorsqu'un simple traitement par antiagrégant plaquettaire est instauré [9].

■ FOP et FOP-ASIA

Le foramen ovale perméable (FOP) isolé ou, plus encore, associé à un anévrisme du septum interauriculaire (FOP-ASIA) est une cause fréquente d'IC cardio-embolique du sujet jeune; il est corrélé à un risque significatif de récurrence, même en dehors d'un contexte d'embolie paradoxale. La prévalence élevée (environ 25 %) d'un FOP dans la population gén-

Le dossier – FA silencieuse

rale rend difficile l'estimation de la part attribuable d'AVC dus à un FOP. Le score statistique RoPE [10] permet cependant d'identifier les FOP ayant pu causer un AVC, quoique le mécanisme précis soit incertain. Il est généralement admis qu'un *shunt* droit-gauche spontané de haut grade ou la présence d'un ASIA accroît la probabilité que cette anomalie soit la cause d'un AVC. Les diagnostics de FOP et d'ASIA peuvent être portés par une ETO ou une TDM ou IRM cardiaque; celui de *shunt* droit-gauche peut être porté par la réalisation de la manœuvre de Valsalva à l'ETO ou au Doppler transcrânien [11].

Autres causes cardiologiques emboligènes (et n'oublions pas l'athérome aortique!)

Enfin, d'autres causes cardio-emboliques moins probables et dont l'imputabilité est à discuter au cas par cas sont toujours à rechercher par ETO ou angio-TDM: un rétrécissement aortique serré, une bicuspidie ou un **athérome aortique significatif**. L'athérome aortique est une cause relativement fréquente d'AVC lorsqu'il réunit au moins un des critères suivants: épaisseur supérieure à 4 mm ou association à un thrombus flottant (**fig. 4**).

Ces caractéristiques doivent donc être recherchées et décrites précisément à l'ETO. À noter que, dans l'athérome aortique, contrairement aux autres causes cardio-emboliques, l'antiagrégation pla-

quettaire est plus efficace en prévention secondaire que les anticoagulants [12].

Autres causes et investigations

Si le profil clinico-radiologique de l'AVC n'est pas en faveur d'une cause cardio-embolique, des investigations plus poussées peuvent être entreprises [13], particulièrement chez le sujet jeune [14].

Au niveau biologique, la mutation JAK2, présente chez plus de 50 % des patients atteints de syndrome myéloprolifératif, est associée à la survenue d'AVC. Une attention particulière doit être apportée au dépistage des patients ayant une thrombocythémie essentielle. Notamment chez les adultes jeunes (< 55 ans), la recherche d'anomalies de la coagulation plus sophistiquées (déficit en antithrombine 3, protéines C et S en cas d'antécédents familiaux de thrombose), d'anticorps anticardioplipines, d'anticorps lupiques et le dosage de l'homocystéinémie pourra être réalisée.

En ce qui concerne les explorations fonctionnelles, un Doppler transcrânien à la recherche d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible peut être proposé. Au niveau radiologique, une imagerie des sinus veineux cérébraux peut être effectuée à la recherche d'un infarctus veineux secondaire à une thrombose veineuse

cérébrale. Enfin, l'artériographie cérébrale diagnostique reste l'examen de référence des vascularites cérébrales comme du SVCR.

Une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche d'une vascularite ou d'une infection du système nerveux central peut être pratiquée de même que, dans un contexte évocateur, un bilan auto-immun systémique. Enfin, devant une histoire clinique évocatrice ou un bilan biologique orientant vers une activation de la coagulation, un bilan le plus exhaustif possible à la recherche d'une pathologie néoplasique devra être entrepris.

AVC cryptogénique après un bilan de seconde ligne

Si, malgré des investigations poussées, l'infarctus cérébral reste sans cause déterminée, la prise en charge se fait par défaut, en l'absence de données et de recommandations spécifiques aux AVC cryptogéniques, vers le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et le recours aux antiagrégants plaquetaires.

Discussion

Un bilan complet et ciblé permet de réduire significativement la part des AVC de cause indéterminée. Toutes les mesures doivent être entreprises pour parvenir à un diagnostic étiologique dont dépend la prévention secondaire (résumées dans le **tableau I**), enjeu majeur en neurologie vasculaire. Il est toutefois à noter que certaines explorations sont coûteuses ou invasives, voire contre-indiquées (IRM chez les porteurs de matériel implantable, ETO chez les porteurs de varices œsophagiennes, etc.). Une relative parcimonie semble donc raisonnable face à un sujet très âgé ou débilité chez lequel l'enjeu est maigre et la balance bénéfique/risque défavorable. Les données manquent pour pouvoir déterminer quels patients

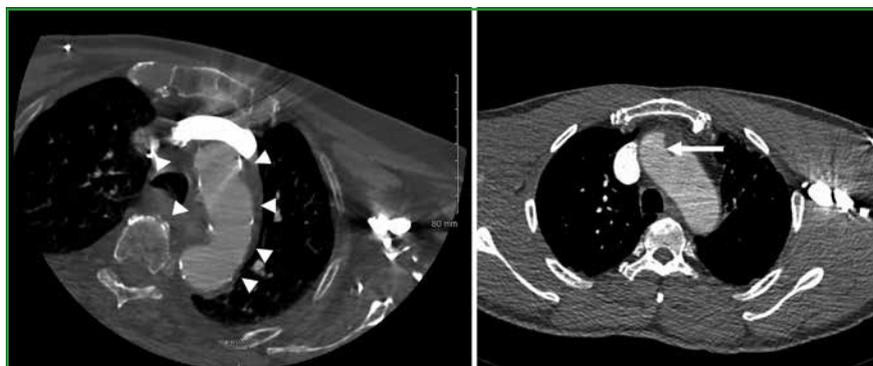


Fig. 4 : Athérome de la crosse aortique d'épaisseur supérieure à 4 mm (A), associé à un thrombus flottant (B).

	Première intention	Seconde intention
Explorations cérébrales	<ul style="list-style-type: none"> IRM à défaut: TDM 	<ul style="list-style-type: none"> Phlébo-IRM ou TDM Écho-Doppler transcrânien Artériographie cérébrale*
Explorations vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> ARM ou angio-TDM des troncs supra-aortiques Écho-Doppler des TSA 	<ul style="list-style-type: none"> Angio-TDM avec coupes aortiques ou ETO
Explorations cardiologiques : – rythmiques – morphologiques	<ul style="list-style-type: none"> ECG Interrogation du <i>pacemaker</i> ou DAI Holter-ECG de 24 ou 48 heures ETT 	<ul style="list-style-type: none"> Enregistrement cardiaque prolongé, externe ou implantable ETO*
Explorations biologiques	Ionogramme, urée, créatinine, hémogramme, TP, TCA, INR, D-Dimères, NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> Coagulation* (antithrombine 3, protéines C et S) si contexte, mutation Leiden ACAN, anti-cardiolipines, anti-bêta2-GPL Mutation JAK2* Homocystéine* PL* Bilan auto-immun systémique*
* d'importance particulière chez le sujet jeune.		

Tableau I : Synthèse des explorations à mener pour le bilan étiologique d'un IC ou AIT. TDM: tomodynamométrie; ARM: angiographie par résonance magnétique; ETO: échographie transœsophagienne; ETT: échographie transthoracique; DAI: défibrillateur automatique implantable.

sont les plus à même de bénéficier d'un enregistrement prolongé du rythme cardiaque. Certains auteurs suggèrent de se baser sur le taux de D-dimères [11] ou de NT-proBNP [3], dont l'élévation modérée est associée à une dysfonction atriale.

D'autres auteurs, enfin, soulignent le possible intérêt d'une anticoagulation efficace pour le cas particulier des patients ayant les critères ESUS [12]. En effet, il est établi que, chez les patients auxquels on a diagnostiqué une FA, une anticoagulation efficace permet une réduction du risque de récurrence d'AVC de l'ordre de 70 % contre seulement 35 % pour l'antiagrégation plaquettaire. Or, les AVC cryptogéniques sont associés à un risque élevé de récurrence, de l'ordre de 30 % à 1 an [15], comparable à celui des AVC dont l'origine cardio-embolique est établie.

Il n'y a pas pour l'instant de réponse scientifique définitive. En ce sens, au moins trois essais prospectifs randomisés de grande ampleur (NCT02239120, NCT02313909 et NCT02427126) sont

en cours afin de comparer l'efficacité préventive des anticoagulants oraux d'action directe (AODs) comparée à celle de l'aspirine chez les patients ESUS. Ces nouvelles études, si elles sont concluantes, pourraient amener, dans un avenir proche, à reconsidérer la prise en charge des AVC cryptogéniques selon leur classification ESUS d'origine cardiaque *versus* non ESUS et ESUS associés à un athérome de la crosse aortique.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardio-vasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc>
2. LI L, YIIN GS, GERAGHTY OC *et al.* Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*, 2015;14:903-913.
3. HART RG, DIENER HC, COUTTS SB *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 2014;13:429-438.
4. PERERA KS, VANASSCHE T, BOSCH J *et al.* Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*, 2016;11:526-533.
5. EDWARDS JD, KAPRAL MK, FANG J *et al.* Underutilization of Ambulatory ECG Monitoring After Stroke and Transient Ischemic Attack: Missed Opportunities for Atrial Fibrillation Detection. *Stroke*, 2016;47:1982-1989.
6. GLASTONE DJ, SPRING M, DORIAN P *et al.* Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*, 2014;370:2467-2477.
7. SANNA T, DIENER HC, PASSMAN RS *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2014;370:2478-2486.
8. HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012;366:120-129.
9. NTAIOS G, PAPAVALSILEIOU V, LIP GY *et al.* Embolic Stroke of Undetermined Source and Detection of Atrial Fibrillation on Follow-Up: How Much Causality Is There? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016;25:2975-2980.
10. KENT DM, RUTHAZER R, WEIMAR C *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 2013; 81:619-625.
11. BANG OY, LEE MJ, RYOO S *et al.* Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*, 2015;17:229-237.
12. AMARENCO P, DAVIS S, JONES EF *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*, 2014;45:1248-1257.
13. SAVER JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*, 2016;375:e26.
14. LARRUE V, BERHOUNE N, MASSABUAU P *et al.* Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology*, 2011;76:1983-1988.
15. BANG OY, LEE PH, JOO JS *et al.* Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*, 2003;54:227-234.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés Pfizer, Boehringer-Ingelheim et Bayer.