



**HAL**  
open science

# Épidémiologie du profil lipidique dans une cohorte prospective d'AVC à la phase aiguë et implications pronostiques

Marion Fortin

► **To cite this version:**

Marion Fortin. Épidémiologie du profil lipidique dans une cohorte prospective d'AVC à la phase aiguë et implications pronostiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418892

**HAL Id: dumas-02418892**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418892>**

Submitted on 19 Dec 2019

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N° 3032

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie – Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 15/04/2019

Par **Marion FORTIN**

Née le 06/12/1988 à Caen (14)

**EPIDEMIOLOGIE DU PROFIL LIPIDIQUE DANS UNE COHORTE PROSPECTIVE  
D'AVC A LA PHASE AIGUE ET IMPLICATIONS PRONOSTIQUES**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur David COURET

**Membres du Jury**

Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Présidente du Jury

Monsieur le Professeur Lionel VELLY

Rapporteur

Monsieur le Professeur François SZTARK

Membre du Jury

Monsieur le Professeur Arnaud WINER

Membre du Jury

Monsieur le Docteur Thomas MEGELIN

Membre du Jury

# Remerciements

## **A Madame le Professeur Silvia IACOBELLI,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

## **A Monsieur le Professeur Lionel VELLY,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Vous avez relu ce travail en qualité de rapporteur. Recevez pour cela mes plus sincères remerciements.

## **A Monsieur le Professeur François SZTARK,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

## **A Monsieur le Professeur Arnaud WINER,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour le temps que tu passes au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité. Je te témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Thomas MEGELIN,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

## **A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur David COURET,**

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de me diriger dans ce travail. Je te remercie pour ta patience et ton soutien tout au long de cette aventure ainsi que pour tes conseils avisés.

A mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien. Votre présence à mes côtés lors des périodes d'examens et l'importance que vous avez accordée à mes études ne sont pas étrangers à ma réussite.

A ma sœur Clémence,

Merci pour tous ces moments partagés, des chamailleries d'enfants aux conversations d'adultes que nous sommes devenues, que de chemins parcourus ensemble! Merci à toi et Jeremy de m'avoir fait tata des deux plus adorables petites Corses, Louisa et Valentine !

À ma famille,

Même si les kilomètres nous séparent, je pense toujours bien à vous.

A tous les copains du lycée, Justine, Paco, Repie, Bashu, Quentin, Bajam et les autres !

Justine, Merci pour tous ces moments partagés depuis le lycée avec toi et ta famille ! Pour que cela dure toujours malgré la distance... girls power ;)

Et toi mon Repie, que dire ? Tant de conversations aussi bien utiles que futiles, mais qui continuerons encore et toujours ! Merci d'avoir été là dans les moments les plus durs...

Bashu et Thanina, merci pour votre amitié indéfectible malgré la distance et merci pour votre canapé, point de chute inestimable de tous mes voyages !

A Solveig et Max, votre amitié a été un bol d'air frais pendant ces études, merci !

Aux amis de la fac, Marie, Vicky, Queen C et Walter, à tous les futurs moments que l'on passera ensemble, car les kilomètres n'arrêtent pas l'amitié !

A Flore et Matthieu,

Car la Réunion est faite de belles rencontres, et il semblerait que la notre soit partie pour durer :) Réunion, Chili, Corse ... Alpes du Sud ?! Polynésie ?!

A Léa et Léna, mes premières rencontres sur cette île, mais pas les moindres ! Mon arrivée sur l'île a été si facile grâce à vous et tous les copains !

A Alice,

Ma copine de voyage, de soirées, de bouffe ! Merci pour tous ces moments passés ... et à venir !

A toi Tiphaine ... nan rien !

A Rémi, Cirus et tous ceux qui ont participé à la bonne humeur de la coloc Saint Louisienne ; Vive la team Roberta !

A la nouvelle PK, Jojo, Charly et Laurence, pour leur soutien des derniers instants !

A Adeline, pour ses anecdotes croustillantes ;) et sa librairie ambulante !

Et surtout un grand merci à Sybille pour la relecture de ce travail, tu m'as été d'une aide inestimable !

A toi mon p'tit,

Sans qui l'internat ici, n'aurait eu cette saveur d'exquis ! Une fleur des îles extravertie, parfois travestie en grizzli, mais dont l'amitié je chérie !

Et à toi Ro Ro Robin ! Ro ro ro ro ro bin, ro ro ro ro ro bin, ro ro ro ro biiiiiiin ! Ro ro ro bin !

Tu as pris très à cœur de me soutenir (et surtout de me nourrir) même après la fin de notre troupe ! Que de courage tu as eu, merci pour tout. P.S : t'es beau Robin !

A Romain, les Tic et Tac de Bob ! C'était un plaisir de partager ces semestres avec toi. Et surtout de te battre au badminton ;) )

A THE team Basset ! Pour tout ce qu'elle représente !!

A toi Coline, pas un basset mais un toutou quand même ;) merci pour ton aide, ton soutien, ton sourire (ok j'en fait trop !), ... pour le resto ;) et pour tous les spas à venir !

A toi Beno...

A Cédric et Julie, mes compagnons d'exploration de l'océan ! Nos soirées jeux ne s'arrêteront pas tant que je n'ai pas gagné ! Merci à Hervé aussi, grâce à qui je ne finis pas toujours dernière ;) )

A Marie et Gwendoline, mes co internes « costumées »... les meilleures ! A la team des Touristes, merci pour votre compréhension en cette fin de cursus chaotique ! Et un grand merci à toi Amélie, ma plus grande protectrice ! Magneto... merci pour THE meilleure blague de tout l'internat ^^

A tous les médecins qui m'ont guidé dans les débuts, ont attisé ma curiosité et aiguisé mon esprit critique au fur et à mesure de ma formation... je pense en particulier à la réa poly du Sud :) )

A toute l'équipe de la réanimation neurochirurgicale pour votre bonne humeur, votre savoir-faire et votre gentillesse. Je me suis beaucoup enrichie à vos côtés, merci pour tout. Et un remerciement particulier pour Sabrina, pour l'aide que tu m'as apportée dans la rédaction de mon mémoire et pour ton enseignement de l'écho cœur... même s'il avait lieu à 4h du matin !

A toute l'équipe de l'hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, sans aucun doute le meilleur stage de mon internat. Votre rigueur a beaucoup apporté à mon esprit parfois désorganisé, votre excellence m'a poussé vers le haut, le tout enrobé de folles sorties jusqu'au bout de la nuit... J'espère avoir un jour le plaisir de travailler de nouveau avec vous.

A toute l'équipe d'anesthésie pédiatrique de Saint Denis, et particulièrement à Emmanuel, Fanny et Yvonnyck, qui m'ont prouvé qu'on pouvait être excellent dans son métier tout en continuant à vivre ses rêves d'aventures. A toute l'équipe médicale et paramédicale du bloc central, je pense en particulier à Elena et toute la gentillesse dont elle a fait preuve durant ces gardes où je préparais ma thèse, à Michèle et Stéphanie avec qui c'est un réel plaisir de travailler et à tous les IADES et IBODES qui forment une équipe formidable.

A la réanimation de Saint Denis, tant redoutée et pourtant grand coup de cœur de cette fin d'internat !

Merci au laboratoire du CYROI et surtout à Valentin Blanchard pour son aide et son temps.

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Remerciements .....</b>                                     | <b>2</b>  |
| <b>Table des matières .....</b>                                | <b>5</b>  |
| <b>Table des illustrations .....</b>                           | <b>7</b>  |
| <b>Abréviations .....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>Résumé .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>I INTRODUCTION.....</b>                                     | <b>11</b> |
| <b>II ETATS DES LIEUX DES CONNAISSANCES.....</b>               | <b>13</b> |
| <b>II.1 L'accident vasculaire cérébral.....</b>                | <b>13</b> |
| II.1.a Définition .....  | 13        |
| II.1.b Epidémiologie .....                                     | 13        |
| II.1.b.1 Epidémiologie à la Réunion.....                       | 15        |
| II.1.b.2 Facteurs de risque cardiovasculaires dans l'AVC ..... | 18        |
| II.1.b.3 Dyslipdémie et IC .....                               | 20        |
| II.1.c Physiopathologie de l'IC .....                          | 21        |
| II.1.d Diagnostic .....  | 25        |
| II.1.d.1 Infarctus cérébral.....                               | 25        |
| II.1.d.2 AIT .....   | 27        |
| II.1.e Traitement de l'IC .....                                | 28        |
| II.1.e.1 Thrombolyse intra veineuse .....                      | 29        |
| II.1.e.2 Thrombolyse intra artérielle .....                    | 30        |
| II.1.e.3 Thrombectomie mécanique.....                          | 31        |
| II.1.f Traitement de l'AIT .....                               | 31        |
| <b>II.2 Les lipoprotéines .....</b>                            | <b>31</b> |
| II.2.a Transport intra vasculaire du cholestérol.....          | 33        |
| II.2.b Apolipoprotéines .....                                  | 34        |
| II.2.b.1 Apolipoprotéine A-1.....                              | 36        |
| II.2.b.2 Apolipoprotéine A II .....                            | 36        |
| II.2.b.3 Apolipoprotéine B100 .....                            | 37        |
| II.2.c Les lipoprotéines de haute densité .....                | 37        |
| II.2.c.1 Paraoxonases .....                                    | 39        |
| II.2.c.2 LCAT .....  | 39        |
| II.2.c.3 Propriétés protectrices des HDL .....                 | 40        |
| II.2.c.4 Concept de quantité et de qualité des HDL .....       | 40        |
| <b>III MATERIEL ET METHODE.....</b>                            | <b>42</b> |
| <b>III.1 Objectif principal .....</b>                          | <b>42</b> |

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>III.2</b> | <b>Objectifs secondaires.....</b>                         | <b>42</b> |
| <b>III.3</b> | <b>Population étudiée.....</b>                            | <b>42</b> |
| <b>III.4</b> | <b>Paramètres étudiés.....</b>                            | <b>43</b> |
| III.4.a      | Données cliniques et démographiques.....                  | 43        |
| III.4.b      | Données biologiques.....                                  | 44        |
| III.4.c      | Diagnostic de l'AVC.....                                  | 45        |
| III.4.d      | Pronostic.....  | 46        |
| <b>III.5</b> | <b>Analyse statistique.....</b>                           | <b>46</b> |
| <b>IV</b>    | <b>RESULTATS.....</b>                                     | <b>47</b> |
| <b>IV.1</b>  | <b>Caractéristiques de la population étudiée.....</b>     | <b>47</b> |
| <b>IV.2</b>  | <b>Filière AVC : diagnostic et prise en charge.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>IV.3</b>  | <b>Profil lipidique.....</b>                              | <b>52</b> |
| <b>IV.4</b>  | <b>Evolution.....</b>                                     | <b>55</b> |
| <b>IV.5</b>  | <b>Apolipoprotéines.....</b>                              | <b>60</b> |
| <b>V</b>     | <b>DISCUSSION.....</b>                                    | <b>62</b> |
| <b>V.1</b>   | <b>Cohorte Rush.....</b>                                  | <b>62</b> |
| <b>V.2</b>   | <b>HDL-C : quantité et qualité.....</b>                   | <b>64</b> |
| <b>V.3</b>   | <b>Evaluation du pronostic neurologique à 6 mois.....</b> | <b>65</b> |
| <b>V.4</b>   | <b>Les apolipoprotéines.....</b>                          | <b>67</b> |
| <b>V.5</b>   | <b>Limites.....</b>                                       | <b>69</b> |
| <b>V.6</b>   | <b>Perspectives.....</b>                                  | <b>70</b> |
| <b>VI</b>    | <b>CONCLUSION.....</b>                                    | <b>72</b> |
| <b>VII</b>   | <b>REFERENCES.....</b>                                    | <b>73</b> |
| <b>VIII</b>  | <b>ANNEXES.....</b>                                       | <b>84</b> |

## Table des illustrations

|   |    |
|---|----|
| Figure 1. Taux standardisé de décès pour maladie cardiovasculaire à la Réunion et en Métropole, selon le sexe, 2001-2012 (taux pour 100 000 habitants).....   | 16 |
| Figure 2. Taux standardisés (âge et sexe) des personnes ayant reçu des soins pour des maladies cardiovasculaires parmi les bénéficiaires du régime de santé général par région française en 2014, Tuppin et al. (6) ..... | 17 |
| Figure 3. Taux* régionaux des patients hospitalisés pour AVC en France en 2014 par type ischémique et hémorragique, Lecoffre et al. (3) .....   | 17 |
| Figure 4. Cinétique des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale et des mécanismes de protection endogène, Dinargl 1999 (39).....   | 24 |
| Figure 5. Structure générale d'une lipoprotéine .....   | 32 |
| Figure 6. Les trois voies du transport intra vasculaire du cholestérol .....  | 34 |
| Figure 7. Les tubes BD Vacutainer P100 utilisés pour les prélèvements, manuel du Laboratoire BD Biosciences® .....  | 44 |
| Figure 8. Diagramme de flux .....   | 47 |
| Figure 9. Pouvoir discriminant du bilan lipidique entre IC et AIT, courbe ROC.....  | 54 |
| Figure 10. Evolution à 6 mois par groupe .....  | 56 |
| Figure 11. Courbes ROC des principaux facteurs pronostics d'évolution à 6 mois .....  | 59 |
|   |    |
| Tableau 1. Caractéristiques des différentes lipoprotéines dans le plasma humain (adapté de Small 1992).....   | 32 |
| Tableau 2. Classification des apolipoprotéines selon Alaupovic (1972) (75) .....  | 35 |
| Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des patients.....  | 48 |
| Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients à l'admission .....  | 49 |
| Tableau 5. Données biologiques des patients à l'admission.....  | 50 |
| Tableau 6. Prise en charge dans la filière AVC selon l'étiologie de l'AVC .....   | 50 |
| Tableau 7. Caractéristiques et évolution des TH dans le groupe IC.....  | 52 |
| Tableau 8. Bilan lipidique par groupe réalisé dans les 24h post AVC .....   | 53 |
| Tableau 9. Profil lipidique par groupe selon le traitement par statine. ....  | 55 |
| Tableau 10. Caractéristiques du groupe IC selon l'évolution neurologique. ....  | 57 |
| Tableau 11. Constitution des lipoprotéines selon les groupes. ....  | 60 |
| Tableau 12. Constitution des lipoprotéines selon l'évolution dans le groupe IC.....   | 61 |



## **Abréviations**

**ABCA1** : ATP binding cassette transporter A-1  
**AHA** : American Heart Association  
**AIT** : Accident ischémique transitoire  
**ApoA-I** : Apolipoprotéine A-I  
**ApoB** : Apolipoprotéine B100  
**ATP** : Adénosine triphosphate  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral  
**BHE** : Barrière hémato-encéphalique  
**BPM** : Battement par minute  
**CETP** : Cholestérol Ester Transfer Protein  
**CMRO<sub>2</sub>** : consommation en oxygène  
**CRP** : Protéine C réactive  
**CT** : Cholestérol total  
**DSC** : Débit sanguin cérébral  
**EC** : Ester de cholestérol  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HbA1c** : hémoglobine glyquée  
**HDL** : High-density lipoprotein  
**HDL-C** : Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**HIC** : Hémorragie intracérébrale  
**IC** : Infarctus cérébral  
**IDL** : lipoprotéine de densité intermédiaire  
**IDM** : Infarctus du myocarde  
**IMC** : indice de masse corporelle  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**IV** : Intraveineux  
**LCAT** : Lécithin Cholestérol Acyl Transférase  
**LDL** : Low-density lipoprotein  
**LDL-C** : Cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité  
**LH** : lipase hépatique  
**LPL** : lipoprotéine lipase  
**MMP-9** : Métalloprotéinase matricielle 9  
**MMPs** : Matrix métalloprotéinases  
**mRS** : score de Rankin modifié  
**NIHSS** : National Institutes of Health Stroke scale  
**O<sub>2</sub>** : oxygène  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OR** : Odd Ratio  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**rt-PA** : Recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène  
**PCSK9** : protéine convertase subtilisine/kexine de type 9

**PNN** : polynucléaires neutrophiles  
**PON** : Paraoxonases  
**ROS** : Radicaux libres de l'oxygène  
**SR-B1** : récepteur scavenger classe B type 1  
**TCA** : Temps de céphaline activée  
**TG** : Triglycérides  
**TH** : Transformation hémorragique  
**TIA** : Thrombolyse intra artérielle  
**TIV** : Thrombolyse intraveineuse  
**TM** : Thrombectomie mécanique  
**TP** : Taux de prothrombine  
**UNV** : Unité neuro-vasculaire  
**VLDL** : lipoprotéine de très basse densité

## Résumé

**Introduction** L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la première cause de handicap acquis de l'adulte en France. Le bilan lipidique a été étudié comme facteur de risque et pronostique chez les patients victime d'infarctus cérébral (IC). Les résultats sont contradictoires. La population Réunionnaise est particulièrement exposée aux AVC en raison d'une prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire. L'objectif de cette étude est d'explorer le bilan lipidique ainsi que la composition des lipoprotéines à la phase aiguë d'un AVC dans la population Réunionnaise, et d'évaluer leur association avec le pronostic dans les IC.

**Matériel et méthodes** Tous les patients majeurs entrant dans la filière AVC au CHU de la Réunion étaient inclus. Nous avons classé les patients en 4 groupes : IC, hémorragie intra crânienne (HIC), accident ischémique transitoire (AIT) et mimics non AIT. Nous avons analysé le bilan lipidique (triglycérides (TG), cholestérol total (CT), HDL cholestérol (HDL-C), LDL cholestérol (LDL-C)) réalisé durant les 24 heures post admission ainsi que le taux de différentes apolipoprotéines par spectrométrie de masse.

**Résultats** Nous avons inclus 125 patients dont 78 ont eu un bilan lipidique et 84 un dosage d'apolipoprotéines. Le taux de HDL-C était significativement plus élevé dans le groupe IC (1,24 mmol/l [0,88 – 1,59] comparé au groupe HIC (1,06 mmol/l [1,02 – 1,11]  $p < 0,001$ ) et AIT (0,89 mmol/l [0,82 – 1,07]  $p < 0,001$ ) et significativement plus faible comparé au groupe mimics non AIT (1,52 mmol/l [1,04 – 1,70]  $p < 0,001$ ). Le ratio apoB/apoA1 était plus élevé dans le groupe IC versus mimics, sans atteindre le seuil significatif. Dans le groupe IC, les TG, CT, HDL-C, LDL-C ainsi que les apolipoprotéines n'étaient pas associés au pronostic neurologique à 6 mois.

**Conclusion** Notre étude confirme le manque de pertinence du bilan lipidique quantitatif pour l'évaluation diagnostique ou pronostique des IC et suggère que l'étude des apolipoprotéines pourrait être intéressante dans cet objectif.

## I Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie fréquente, environ 130000 cas par an en France. Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> cause de handicap acquis de l'adulte, de la 2<sup>ème</sup> cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité en France (1,2). La mortalité à 1 mois est de 28.9 % pour les hémorragies intracérébrales (HIC) et 9.1 % pour les infarctus cérébraux (IC). Une indépendance à 1 an est retrouvée chez moins de 30 % des survivants d'une HIC et 50 % des accidents ischémiques (3). De plus, le coût financier des AVC est élevé, un rapport ministériel en 2004 évaluait les dépenses totales dédiées pour l'AVC à 8.3 milliards d'euros en France (2). L'AVC est donc un problème de santé publique majeur. La population Réunionnaise est exposée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire en raison d'une forte prévalence des facteurs de risque comme le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et l'obésité sur l'île. Des données récentes provenant d'une cohorte réunionnaise d'IC retrouvaient ainsi une mortalité à 1 mois supérieure à celle de métropole. L'étude INTERSTROKE montrait que 90 % du risque d'AVC (ischémiques et hémorragiques) est attribuable à 10 facteurs de risque dont l'HTA (antécédent d'HTA ou pression artérielle > 160/90 mmHg) (OR=3,89, IC95% 3,33 à 4,54) qui rend compte à elle seule de 52% du risque d'AVC, suivie par le tabagisme et l'obésité abdominale. La dyslipidémie est également un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Plusieurs thérapeutiques actuelles ont d'ailleurs pour but une augmentation du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) à visée protectrice contre l'athéromatose. De manière étonnante, la principale perturbation du bilan lipidique retrouvée dans les facteurs de risque d'AVC est un rapport apolipoprotéine B100 (apoB) / apolipoprotéine A-1 (apoA-1) élevé, et non un dosage plasmatique faible d'HDL-C. L'apoB est le constituant protéique

principal des lipoprotéines de basse densité (LDL), tandis que l'apoA-1 est le composant majoritaire des lipoprotéines de haute densité (HDL). La littérature récente s'intéresse à l'association de ces apolipoprotéines avec le risque d'AVC d'une part et le pronostic d'autre part. En effet, les études concernant le bilan lipidique standard, à savoir HDL-C, cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C), triglycérides (TG) et cholestérol total (CT), sont contradictoires et échouent à mettre en évidence l'intérêt de ce bilan dans la prédiction du risque d'AVC et l'évaluation du pronostic. Cette nouvelle approche du bilan lipidique se veut donc qualitative, le taux d'apoA-1 reflétant ainsi la fonctionnalité des HDL. Une étude récente a mis en évidence une dysfonction des HDL à la phase aiguë d'un IC. Notre hypothèse était que la dysfonction des HDL lors d'un IC était associée au pronostic à moyen terme. Nous avons donc choisi de réaliser un état des lieux du profil lipidique standard et des apolipoprotéines dans une cohorte prospective Réunionnaise à la phase aiguë d'un AVC et d'évaluer son implication pronostique.

## **II Etats des lieux des connaissances**

### **II.1 L'accident vasculaire cérébral**

#### **II.1.a Définition**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'AVC est défini comme « le développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». Ce terme désigne en fait des affections très hétérogènes : les IC, représentant 80 à 90 % des AVC, les HIC dans 10 à 20 % des cas, et les hémorragies méningées non traumatiques qui comptent pour moins de 2 % des AVC. Les hémorragies méningées ne seront pas abordées dans cette étude en raison de leur mécanisme particulier et de leur traitement spécifique (4).

L'accident ischémique transitoire (AIT) est l'expression d'une occlusion artérielle qui se résorbe d'elle-même. Les signes cliniques sont donc les mêmes que ceux d'un IC mais sont transitoires. Selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES), l'AIT est « un épisode bref de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure et sans preuve d'infarctus aigu ».

Les mimics regroupent toutes les étiologies évoquant à la phase initiale un AVC qui sera par la suite infirmé par l'imagerie. Les étiologies les plus fréquentes sont représentées par les AIT, les migraines avec aura, l'épilepsie et certains troubles psychiatriques.

#### **II.1.b Epidémiologie**

L'AVC est une pathologie fréquente avec un taux d'incidence multiplié par deux tous les 10 ans après 55 ans. Selon le registre des AVC de la ville de Dijon (5), le taux standardisé par rapport à la population française était de 136/100000/an (tous âges et sexes confondus) entre 2000 et 2004. Le taux d'incidence était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 166 et 115/100000/an) et chez les sujets de plus de 85 ans que chez ceux de moins de 85 ans (respectivement 197 et 115/100 000/an). Il s'agit de la 1<sup>ère</sup>

cause de handicap acquis de l'adulte, de la 2<sup>ème</sup> cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité en France (1,2). La mortalité à 1 mois est de 28.9 % pour les HIC et 9.1 % pour les IC et une indépendance à 1 an est retrouvée chez moins de 30 % des survivants d'une HIC et 50 % des accidents ischémiques (3). Selon la base de données sur les causes médicales de décès (Inserm-CepiDC), les AVC ont été en 2006 la cause initiale de 6,3 % de l'ensemble des décès et 22,4 % des décès pour maladie de l'appareil circulatoire. Ces taux varient en fonction des régions: ils sont particulièrement élevés dans les départements d'Outremer (Réunion) mais aussi dans les régions Nord-Pas de Calais, Bretagne, Picardie, Haute-Normandie et Alsace.

Le coût financier des AVC est élevé avec, en 2013, près de 3,5 milliards d'euros remboursés par l'Assurance maladie, tous régimes confondus, au titre de la prise en charge médicale d'un AVC, soit presque autant que pour les cardiopathies ischémiques (6). De plus, un rapport ministériel en 2004 évaluait les dépenses totales dédiées pour l'AVC à 8.3 milliards d'euros en France (2). Le rôle de l'âge et le vieillissement de la population laissent envisager une augmentation du nombre de patients ayant un AVC et du poids de cette pathologie pour la société.

Après un premier IC, le risque de récurrence est important, évalué à 10 % la première année et 20 % à 30 % à 5 ans. Ce risque est plus élevé que celui d'un premier IC dans la même population, après appariement sur l'âge et le sexe. Il est maximal immédiatement après l'IC. Plus de 90 % des récurrences d'AVC sont des IC. L'IC est associé non seulement à un risque de récurrence mais également à un risque d'infarctus du myocarde (IDM) et de décès d'origine vasculaire. Après un IC, le risque annuel d'IDM a été estimé à 2,1 % et celui de décès d'origine vasculaire à 2,2 % (7).

L'incidence annuelle moyenne des AIT, dans les pays occidentaux, est d'environ 35/100 000, sauf aux États-Unis où l'incidence annuelle sur les 25 dernières années est estimée à 64/100 000. On observe une prépondérance masculine et une augmentation progressive de l'incidence avec l'âge (7).

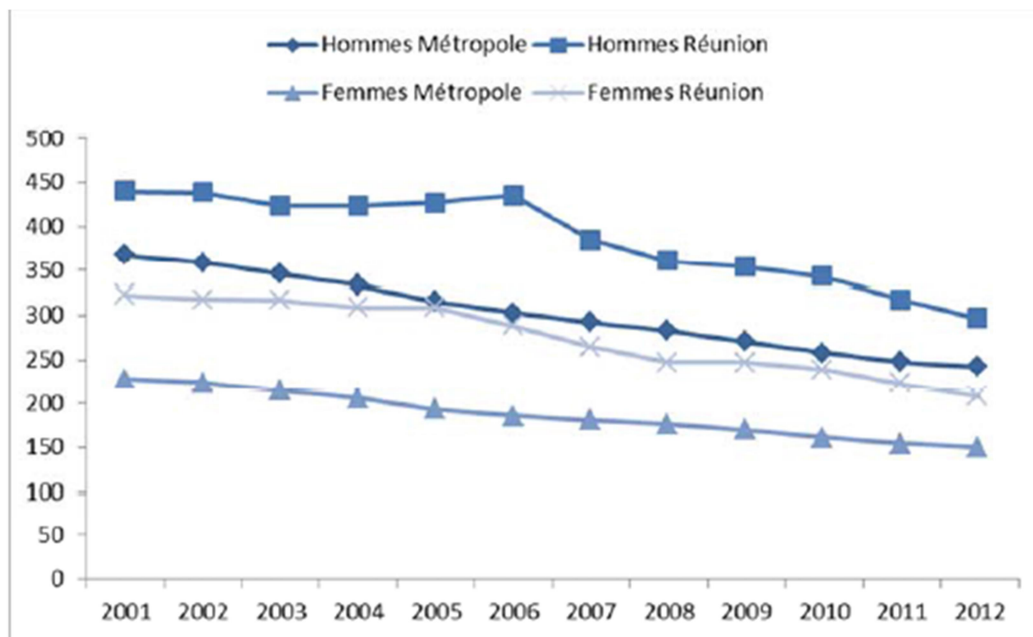
Le risque de survenue d'un AVC au décours d'un AIT est élevé par rapport à la population générale. Variable selon les études, il est de l'ordre de 10-20 % à 1 an et de 15-30 % à 5-10

ans en fonction des facteurs de risque. Il apparaît que ce risque est précoce, de l'ordre de 5-10 % dans le premier mois et de 2,5-5 % dans les 48 premières heures. Ces données rendent compte de l'importance des mesures de prévention secondaire. Le risque au décours d'un AIT comporte la survenue d'événements vasculaires neurologiques et cardiaques (AIT, AVC, événement coronarien, décès d'origine vasculaire). La mortalité précoce semble surtout liée à la survenue d'AVC graves alors que la mortalité à long terme est majoritairement d'origine coronarienne. Ces données rendent compte de la nécessité de prise en charge globale de ces patients sur le plan cardiovasculaire.

### ***II.1.b.1 Épidémiologie à la Réunion***

Le taux de maladies cardiovasculaires à la Réunion est plus important qu'en métropole : 7,5 % versus 1,6 à 7,7 % selon les régions (6). La mortalité par maladies cardiovasculaires à la Réunion est en baisse mais reste cependant supérieure à celle de la métropole avec un taux standardisé de mortalité de 263 pour 100 000 en 2011 à La Réunion versus 193 pour 100 000 en métropole (**figure 1**). Les maladies vasculaires cérébrales et les cardiopathies ischémiques sont les principales causes de mortalité cardiovasculaire (respectivement 30 % et 27 %).





Source : INSERM, cépidc, Fnors – SCORE-Santé exploitation ORSOI

**Figure 1. Taux standardisé de décès par maladie cardiovasculaire à la Réunion et en Métropole, selon le sexe, 2001-2012 (taux pour 100 000 habitants).**

*\* Taux calculés sur les effectifs moyens des périodes triennales, l'année figurant dans le tableau est l'année centrale de la période triennale. Standardisation sur la population française au recensement 2006.*

Le constat est le même si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux AVC : ainsi, pour des taux standardisés sur l'âge et le sexe pour 100000 habitants, la Réunion a le taux le plus élevé d'AVC avec 1,8 % (**figure 2**). De même, la Réunion présente les taux standardisés les plus élevés, supérieurs de plus de 28 % à la moyenne nationale, pour les patients hospitalisés pour IC et pour HIC (**figure 3**) (8).

## AVC

## Toutes maladies cardiovasculaires

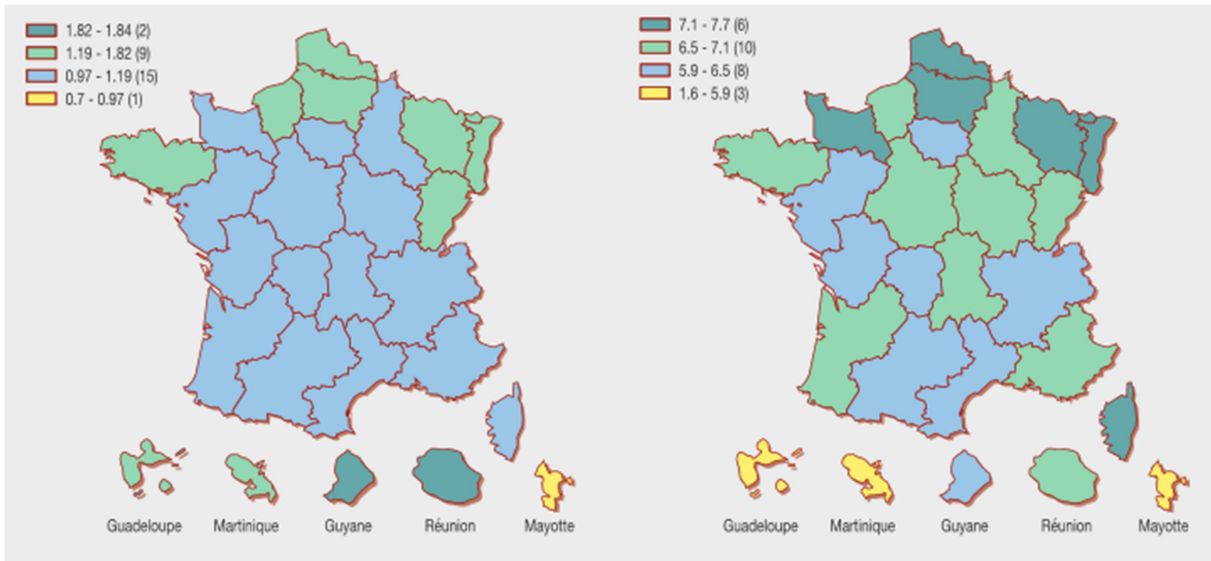


Figure 2. Taux standardisés (âge et sexe) des personnes ayant reçu des soins pour des maladies cardiovasculaires parmi les bénéficiaires du régime de santé général par région française en 2014, Tuppin et al. (6)

## AVC ischémiques

## AVC hémorragiques

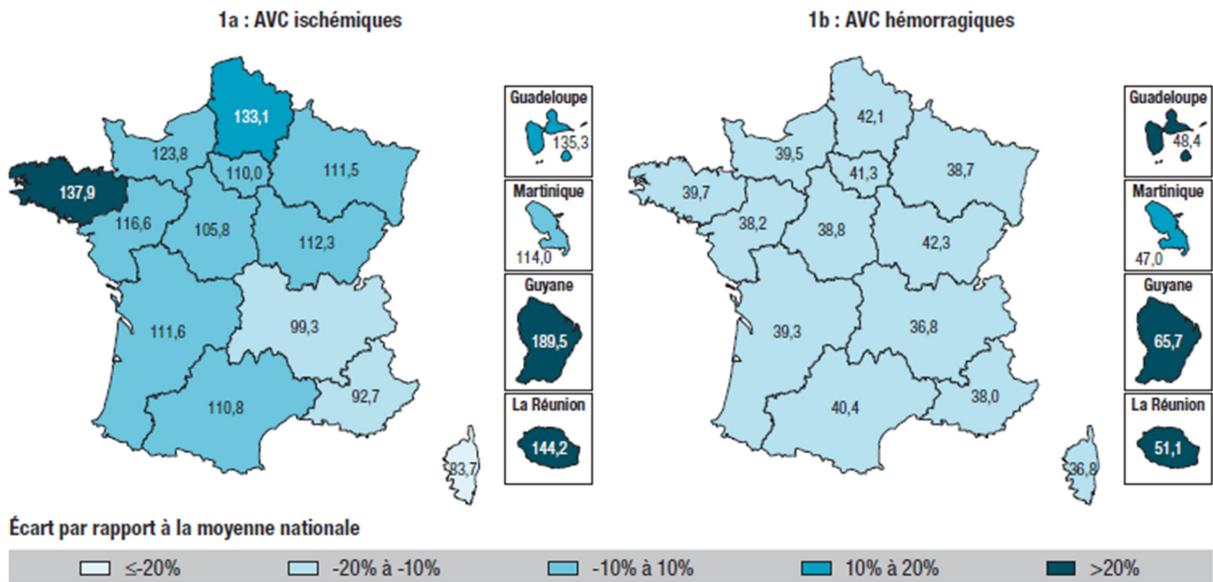


Figure 3. Taux\* régionaux des patients hospitalisés pour AVC en France en 2014 par type ischémique et hémorragique, Lecoffre et al. (3)

\* Ces taux sont standardisés sur l'âge pour 100000 habitants.

L'association d'une prévalence élevée des facteurs de risque cardiovasculaire, d'un vieillissement prévisible de la population, et de la précocité de la survenue des maladies cardiovasculaires dans notre île laissent craindre une poursuite de l'augmentation de l'incidence de ces maladies dans les années à venir.

Une cohorte prospective Réunionnaise récente réalisée dans le cadre de l'étude RUSH (Reunion Stroke HDL, en cours de valorisation), a recensé 132 patients entrant dans la filière AVC. On retrouvait dans cette cohorte un taux de mimics de 38 %, alors que la littérature retrouve des taux aux alentours de 20 à 30 % (9). De même, l'incidence des transformations hémorragiques (TH) dans cette cohorte était de 12,5 %, associée à un taux de mortalité à 30 jours de 25 %. Le taux de TH post thrombolyse intraveineuse (TIV) était de 20,8 %. Or, dans les principales études récentes, la TH varie entre 0,2 % et 3,5 % (10). La moyenne globale de l'incidence des TH symptomatiques post TIV ressortant d'une méta-analyse de 2012 est évaluée à 5,6 % et une moyenne de mortalité de 14,7 % (11). Concernant la mortalité globale, le taux de décès parmi les IC de cette cohorte réunionnaise était de 10,9 % à J30, supérieur au taux de mortalité national. En effet en 2014, Lecoffre retrouvait une létalité hospitalière standardisée sur l'âge de 9,1 % pour les IC (8).

### ***II.1.b.2 Facteurs de risque cardiovasculaires dans l'AVC***

La prévention vasculaire après un IC ou un AIT comporte non seulement un traitement spécifique en fonction de l'étiologie de l'IC ou de l'AIT mais également le contrôle des facteurs de risque vasculaire. Une partie des facteurs de risque est commune à toutes les maladies cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, sédentarité, mauvaises habitudes alimentaires) et est accessible à la prévention. Des études ont montré que le contrôle strict de l'HTA et du diabète de type 2 réduit le risque d'AVC mortels et non mortels de 44 % (2). L'étude cas-témoins INTERSTROKE, réalisée dans 22 pays sur un échantillon de 6000 personnes (3000 atteintes d'un premier épisode d'AVC et 3000 contrôles appariés sur l'âge et le sexe), s'est intéressée aux facteurs de risque modifiables associés à un premier épisode d'AVC (ischémique ou hémorragique) (12). Quarante pour cent du risque d'AVC (ischémiques et hémorragiques) est attribuable à 10 facteurs de risque: en tout premier lieu l'HTA (antécédent d'HTA ou pression artérielle > 160/90 mmHg) (OR=3,89, IC

95% 3,33 à 4,54) qui rend compte à elle seule de 52 % du risque d'AVC, suivie par le tabagisme (OR=2,09, IC 95% 1,75 à 2,51), l'obésité abdominale (OR=1,65, IC 95% 1,36 à 1,99), le régime alimentaire pauvre en poissons et en fruits (OR=1,35, IC 95% 1,11 à 1,64), l'activité physique régulière (OR=0,69, IC 95% 0,53 à 0,90); viennent ensuite le diabète, la consommation d'alcool (> 30 verres/mois), le stress psycho-social et la dépression, les troubles cardiaques (fibrillation atriale au premier rang dans les pays développés, antécédent d'IDM, valvulopathie rhumatismale, prothèse valvulaire) et un rapport apoB/apoA1 élevé (OR 1.89, IC 99% 1.49 - 2.40 pour le plus haut tertile versus le plus petit). Tous ces facteurs sont associés avec le risque d'IC. Les cinq premiers facteurs de risque (HTA, tabac, obésité, régime alimentaire, sédentarité) représentent 84 % du risque d'AVC.

Les facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'HTA et l'obésité ont une forte prévalence à la Réunion. En 2013, la prévalence standardisée du diabète traité pharmacologiquement était estimée à 7,1 % à la Réunion soit plus de 1,5 fois supérieure à celle de l'ensemble de la France (4,6 %) selon l'observatoire régional de la santé en océan indien. La surmortalité associée au diabète est 3,5 fois plus importante qu'en métropole. En effet, on recense 62 décès pour 100 000 habitants contre 17 pour 100 000 habitants en métropole, sur la période 2008-2010 (13). Certains facteurs prédictifs d'AVC chez les patients diabétiques ont été décrits. Parmi eux une hyperglycémie > 13,4 mmol/L ou une hémoglobine glyquée (HbA1C) > 10,7 % (14) et une HTA qui touchent près de 60 % des patients diabétiques (15). L'augmentation de la prévalence du diabète à la Réunion est attribuable à la fois aux changements démographiques et à la croissance de l'obésité due au mode de vie moderne et sédentaire. Ainsi, en 2001, 50 % des adultes à la Réunion présentent une surcharge pondérale (index de masse corporelle (IMC) > 25kg/m<sup>2</sup>). L'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) concerne elle 10 % des hommes et 20 à 30 % des femmes selon l'âge (16). L'obésité abdominale, définie par l'excès de masse grasse abdominale, évaluée sur le rapport tour de taille / tour de hanche, est présente chez 18 % des hommes, et 38 % des femmes de plus de 30 ans. Chez les patients diabétiques, ces proportions atteignent 48 % des hommes et 84 % des femmes de plus de 30 ans (16). Les autres éléments du syndrome métabolique sont également fréquents à la Réunion : anomalies lipidiques (40%) et HTA (35 % des adultes non diabétiques). Aucune étude ne s'est intéressée à ce jour au profil lipidique chez les patients victimes d'AVC dans la population réunionnaise.

### **II.1.b.3 Dyslipdémie et IC**

La relation entre dyslipidémie et AVC est complexe et moins évidente qu'avec les pathologies coronariennes (17). Pourtant les recommandations actuelles concernant la prévention des AVC sont centrées sur l'optimisation des dyslipidémies (18). Les résultats des différentes études épidémiologiques sur le sujet sont contradictoires, avec pour la plupart un échec de mise en évidence d'association entre cholestérol et IC, comme le montre une méta analyse publiée en 2007 et regroupant les données de 61 études prospectives (19). L'étude INTERSTROKE ne retrouvait pas d'association entre le taux de cholestérol non lié aux HDL et l'IC mais rapportait une association forte avec le HDL-C et les apolipoprotéines (12). Dans cette étude, les apolipoprotéines étaient un facteur de risque plus important d'IC que les lipoprotéines. Ces résultats étaient déjà retrouvés avec l'IDM dans l'étude INTERHEART. Cette étude retrouvait que le ratio apoB/apoA-1 avait la part de risque attribuable à la population la plus élevée (54 %) et l'odd ratio (OR) le plus élevé (OR 1.59, IC 95% 1.53-1.64) pour estimer le risque d'IDM, comparativement aux autres ratios de cholestérol (20). Cette relation avait déjà été suggérée dans certaines études (21). Cependant une méta analyse récente regroupant 68 études prospectives a infirmé cette relation (22). Cette analyse s'intéressait à l'association entre lipoprotéines, apolipoprotéines et le risque cardiovasculaire et ne retrouvait pas de supériorité de l'une ou de l'autre. Le hazard ratio pour les pathologies coronariennes était de 0,78 (IC 95 % 0,74 – 0,82) pour le HDL-C, 1,50 (IC 95 %, 1,38 – 1,62) pour le ratio non HDL-C/HDL-C et 1,49 (IC 95%, 1,39 – 1,60) pour le ratio apoB/apoA-1. En 2006, Sniderman *et al.* montraient que le ratio apoB/apoA-I était l'indice le plus efficace pour prédire le risque cardiovasculaire. L'OR pour le ratio apoB/apoA-1 (1.53 (IC 95 % 1,45 – 1,61) pour les hommes; 1.43 (IC 95 % 1,33 – 1,54) pour les femmes) était significativement plus élevé que pour chacun des autres ratios de cholestérol : LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, non HDL-C/HDL-C ( $p < 0.0001$ ). Plus que cela, il retrouvait également que l'utilisation du ratio CT/HDL-C était source d'erreur avec une sous-estimation du risque chez environ 70 % des hommes et 80 % des femmes et une sur-estimation chez 26 % des hommes et 12 % des femmes (23). Plusieurs études, dont l'étude AMORIS, ont par la suite confirmé l'augmentation du ratio apoB/apoA-I chez les sujets présentant un IC et son intérêt pour prédire le risque de survenue d'un IC (24–26).

Concernant les HIC, les études retrouvent une association inverse avec le cholestérol (12,19). L'étude MRFIT retrouvait ainsi une augmentation du risque d'HIC mortelle multipliée par 3 si le CT était inférieur à 4.13 mmol/L versus supérieur ou égal à 4.13 mmol/L (27). Dans une cohorte Asiatique et Néo-zélandaise incluant plus de 350 000 patients, une réduction de 20 % (IC 95% ; 8-30%) du risque d'HIC était retrouvée pour chaque augmentation de 1 mmol/L de CT (28). Dans l'étude ARIC, cette relation inverse était également retrouvée entre le LDL-C et le risque d'HIC (HR 0.52 IC 95% 0.31-0.88) (29). Ce résultat est également rapporté par Amarenco *et al.* qui publie en 2006 l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). En effet ils retrouvent que le traitement par statine en réduisant fortement le taux de cholestérol des patients, les expose à un risque accru d'HIC (30).

L'association entre HDL-C et IC a permis d'émettre l'hypothèse que les HDL avaient un effet protecteur dans la survenue de l'IC. Des essais médicamenteux visant à augmenter le taux des HDL par l'utilisation d'inhibiteurs de la Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) n'ont cependant pas démontré de diminution du risque de survenue d'évènements cardio vasculaires (31,32). Il semblerait donc que ce ne soit pas le taux global des HDL mais plutôt leur capacité à exercer leur fonction de protection endothéliale qui est importante dans la prévention des complications vasculaires. Enfin le manque d'amélioration de la fonction endothéliale après traitement par inhibiteur de la CETP suggère que l'augmentation seule du taux des HDL ne suffit pas à restaurer les fonctions de l'endothélium (33). La notion de fonctionnalité des HDL semble donc importante dans les stratégies thérapeutiques de neuroprotection.

### **II.1.c Physiopathologie de l'IC**

L'IC est la conséquence d'une diminution du débit sanguin cérébral (DSC), secondaire à trois principaux mécanismes :

- 1) l'athérosclérose avec différents mécanismes : embolique sur fragmentation de la plaque d'athérome, thrombotique au niveau de la plaque ou hémodynamique avec chute de la pression de perfusion cérébrale lors d'une hypotension artérielle ;

- 2) l'artériosclérose, maladie des petites artères secondaire à l'hypertension artérielle (HTA) ;
- 3) les embolies d'origine cardiaque, dont la fibrillation auriculaire est la principale cause.

Le DSC normal est de 50 ml/100g de tissu/min. La diminution du DSC en dessous de 20 ml/100 g de tissu/min conduit à une insuffisance d'apport en oxygène (O<sub>2</sub>) et en énergie. Le tissu cérébral est très sensible à cette diminution d'apport en raison d'une consommation énergétique élevée avec un métabolisme du glucose quasi exclusivement aérobie et l'absence de réserves in situ. L'IC est un phénomène dynamique dans le temps et l'espace allant du « silence électrophysiologique » de neurones encore viables (zone de pénombre en ischémie modérée) à la nécrose irréversible (zone coeur de l'infarctus). Les mécanismes entraînant la mort cellulaire (perte de l'homéostasie ionique du Ca<sup>2+</sup>, excitotoxicité, dépolarisation péri-infarctus, stress oxydatif, inflammation, etc.) restent encore mal élucidés (34). Ils impliquent l'ensemble de l'unité neurovasculaire (neurone, astrocyte, cellule endothéliale, péricyte, membrane basale et matrice extracellulaire), les cellules musculaires lisses artériolaires, les oligodendrocytes et la microglie (35).

La diminution du DSC (20 à 50 ml/100 g de tissu /min) entraîne tout d'abord une zone d'oligémie avec un maintien de la consommation en O<sub>2</sub> ([CMRO<sub>2</sub>] =3 ml/100 g/min) grâce à l'augmentation de la fraction d'extraction en O<sub>2</sub>. Ensuite, ces mécanismes de compensation deviennent insuffisants et la baisse du DSC entraîne une ischémie avec deux zones identifiables :

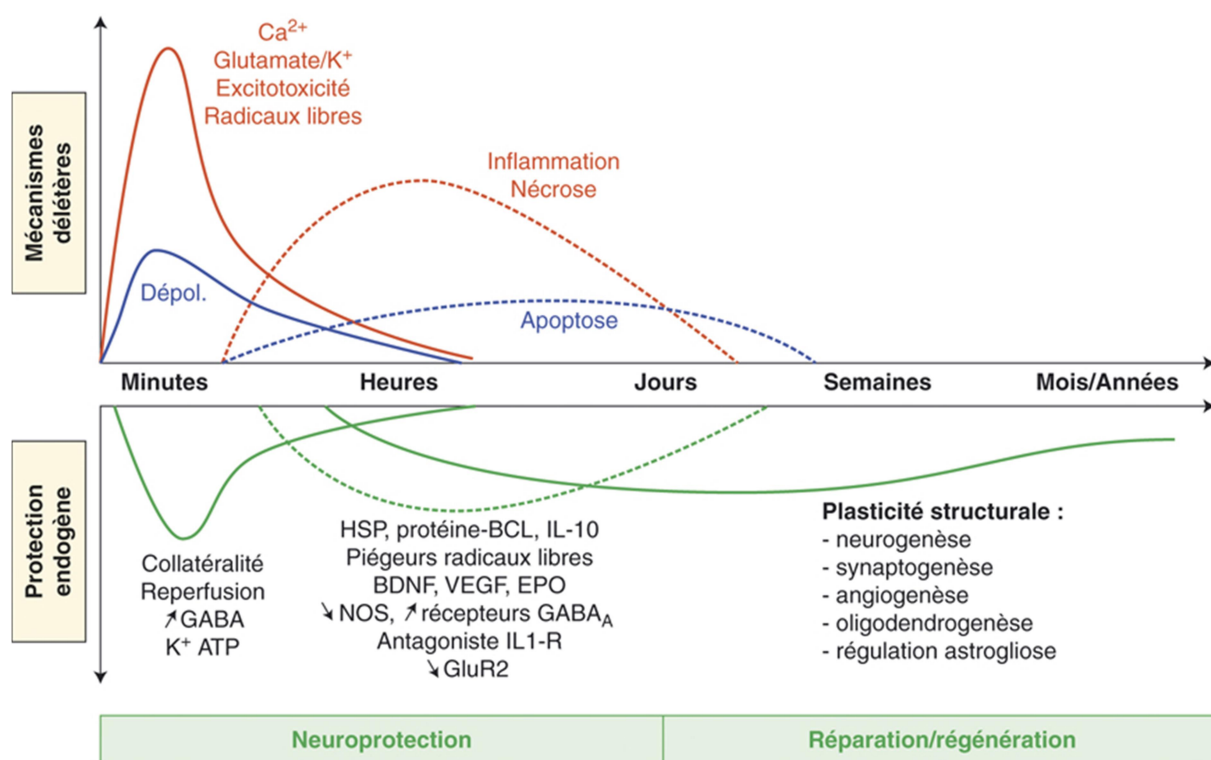
- la pénombre avec une oxygénation encore suffisante (0,9 < CMRO<sub>2</sub> < 3 ml/100 g/min) pour maintenir la viabilité cellulaire mais pas l'activité électrique neuronale (« silence » électrophysiologique induisant un déficit clinique);
- l'infarctus (ou « cœur » ischémique) avec une diminution sévère du DSC (< 8 ml/100 g/min), du volume sanguin cérébral et de l'oxygénation (CMRO<sub>2</sub> < 0,9 ml/100 g/min ; saturation tissulaire locale en O<sub>2</sub> < 40 %) et des lésions de nécrose irréversibles.

En dessous de 20 ml/100g de tissu/min, la cascade délétère des phénomènes liés à l'ischémie débute (36). La diminution du DSC causée par l'AVC entraîne une diminution des

apports en glucose et en oxygène qui se traduit par une diminution de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) par les neurones, par diminution de la glycolyse aérobie. Cette carence énergétique plus profonde, ou prolongée, est responsable de l'arrêt des pompes ioniques des membranes cellulaires des neurones et des cellules gliales. L'arrêt des pompes membranaires entraîne un transfert de sodium, et de l'eau qui lui est osmotiquement liée, du secteur extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. C'est l'œdème cytotoxique. La dysfonction des canaux ioniques dépendants de l'ATP conduit également à une libération massive de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate (37). L'influx massif de calcium qui en découle suractive les enzymes calcium-dépendantes conduisant, d'une part, à un stress oxydant et donc à une mort cellulaire par nécrose et, d'autre part, à une mort par apoptose, en permettant la synthèse de gènes d'expression immédiate tel que p53 (38). Ce phénomène est appelé excitotoxicité neuronale, c'est-à-dire une altération et une destruction des neurones suite à une hyperactivation par des neurotransmetteurs excitateurs. La mort cellulaire par nécrose survient rapidement dans le cœur ischémique. Elle fait suite à l'œdème cellulaire et aux lésions membranaires conduisant à une désintégration de la cellule. Les débris nécrotiques, pro-inflammatoires, vont eux-mêmes avoir une cytotoxicité locale majorant la lésion. L'apoptose débute dans les heures suivant l'IC. Elle est la conséquence de processus nécessitant un apport énergétique et survient donc essentiellement dans la zone de pénombre.

Au cœur de l'infarctus, il existe également une dépolarisation anoxique irréversible des cellules. En périphérie, l'augmentation du potassium ( $K^+$ ), via notamment le dysfonctionnement de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase, et du glutamate extracellulaires entraînent une dépolarisation neuronale et gliale se propageant lentement de proche en proche dans le cortex. Elle altère la membrane basale de la barrière hématoencéphalique (BHE) via l'activation de la métalloprotéase matricielle 9 (MMP-9).





**Figure 4. Cinétique des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale et des mécanismes de protection endogène, Dinargl 1999 (39)**

L'afflux massif de calcium « up régule » également de nombreux facteurs de transcriptions induisant l'expression de nombreux gènes pro inflammatoires et des molécules d'adhésion. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) circulant vont interagir avec ces molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium et ainsi de migrer dans le parenchyme cérébral. Les PNN sont les premiers leucocytes à infiltrer la zone infarctée et sont retrouvés dès 30 minutes après la lésion (40). Le pic d'infiltration leucocytaire se situe entre 1 et 3 jours et peut continuer dans la zone infarctée pendant quelques semaines (41). L'intensité de cette infiltration semblerait corrélée à la gravité clinique des patients (42). Cette infiltration initiale amplifie la réponse inflammatoire par le biais du relargage de cytokines, chemokines, l'activation des matrix métalloprotéinases (MMPs) telle que la MMP-9 et la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS). Ceci a pour conséquence une fragilisation de la BHE favorisant les complications hémorragiques.

Les différents mécanismes impliqués dans la constitution de l'IC ainsi que les mécanismes de protection endogènes sont résumés dans la **figure 4**.

La reperfusion des tissus ischémiés est l'objectif principal du traitement des IC. La reperfusion des cellules lésées conduit à la production de médiateurs de l'inflammation qui, à leur tour, permettent le recrutement de cellules gliales et immunes qui limitent l'extension de la lésion et permettent une restauration des tissus. Cependant la reperfusion a des effets délétères potentiels en majorant le stress oxydant par surproduction de ROS (43).

La BHE protège l'environnement neuronal. Elle est constituée de cellules endothéliales, de la membrane basale, de pieds astrocytaires et de péricytes contractiles. Dès la première heure de l'IC, il existe une augmentation de sa perméabilité se prolongeant sur plusieurs semaines. Celle-ci est induite par le dysfonctionnement de la cellule endothéliale et par la destruction de la membrane basale. Par gradient osmotique, un œdème tissulaire apparaît et se complique, entre 12 heures et deux jours post-IC, par l'extravasation de protéines conduisant à un œdème vasogénique. L'altération de la BHE joue également un rôle important dans la survenue des transformations hémorragiques. L'étanchéité de la BHE permet de maintenir l'homéostasie du microenvironnement cérébral et limite l'entrée des cellules sanguines du système immunitaire dans le milieu interstitiel cérébral. Son altération au court de l'IC chez l'homme a été documentée dans les 2 à 6 heures suivant le début des symptômes. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette altération précoce de la BHE au cours de l'IC et pouvant conduire aux TH. L'augmentation des radicaux libres produits par l'ischémie-reperfusion peut perturber l'unité neurovasculaire en endommageant les cellules endothéliales, les péricytes, les cellules musculaires lisses et les astrocytes. L'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales et leur migration au travers de la BHE activent également de nombreuses cascades aboutissant à l'augmentation de la perméabilité de la BHE.

## **II.1.d Diagnostic**

### ***II.1.d.1 Infarctus cérébral***

L'IC est une urgence médicale absolue. Le diagnostic doit être évoqué devant tout symptôme neurologique d'apparition brutale : déficit sensitif ou moteur d'un ou plusieurs membres ou du visage, trouble visuel à type de cécité unilatérale, hémianopsie ou diplopie, trouble du

langage dysarthrique ou aphasique, troubles de l'équilibre et trouble de la vigilance. Aucun signe clinique ne permet de différencier l'origine ischémique ou hémorragique de l'AVC.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est l'examen clé à réaliser en urgence chez les patients admis pour un AVC à condition qu'il n'en retarde pas la prise en charge (44). L'IRM permet le diagnostic des IC dès les premières heures et apporte également des éléments pronostics. Les recommandations les plus récentes publiées en 2018 par l'*American Heart Association* (AHA) préconisent un délai entre l'admission du patient et le début de l'imagerie inférieur à 20 minutes et un délai entre l'admission et le début de la thrombolyse (*door to needle*) inférieur à 60 minutes (44). La fenêtre de réalisation de la TIV est actuellement de 4h30 après l'apparition des symptômes (10). Dans ce contexte d'urgence, l'imagerie cérébrale doit être réalisée selon un protocole rapide et doit répondre aux objectifs suivants : éliminer une hémorragie, confirmer l'infarctus et préciser son étendue, indiquer le siège et l'étendue de l'occlusion artérielle, rechercher la cause de l'infarctus et évaluer l'étendue de la pénombre ischémique. Les séquences pondérées en diffusion, T2\*, Flair, angiographie par résonance magnétique temps de vol ou *time-of-flight* (TOF) sont systématiques. La séquence de diffusion permet de confirmer le diagnostic et de reconnaître l'étendue de l'infarctus cérébral dès la première heure qu'il s'agisse d'une ischémie lacunaire ou systématisée par occlusion d'un gros tronc artériel. Au-delà d'un certain seuil de parenchyme cérébral présentant une restriction de la diffusion ( $145 \text{ cm}^3$ ), il s'agit d'un accident à évolution maligne et de pronostic extrêmement défavorable. La séquence pondérée en écho de gradient T2\* permet d'éliminer une HIC. La séquence en perfusion recherche une zone d'oligémie qui, en comparaison avec la cartographie de restriction de la diffusion, permet d'apprécier l'existence d'une région de « pénombre ischémique ». La pénombre ischémique peut être intéressante à évaluer dans certaines circonstances cliniques, notamment lorsque le délai de 4h30 est dépassé, afin d'apprécier le volume de tissu cérébral encore viable et récupérable par une désobstruction mécanique (45). Si l'IRM n'est pas disponible ou en cas de contre-indication, un scanner cérébral sera réalisé avec une acquisition sans injection, un angioscanner du polygone de Willis et éventuellement un scanner de perfusion.

Le plus souvent, le radiologue applique le score Aspects qui consiste à diviser le territoire de l'artère cérébrale moyenne en 10 régions réparties sur 2 coupes passant par les noyaux gris

centraux et les centres ovales (46). Un score de 10 signifie qu'aucun territoire n'est touché alors qu'un score de 0 indique une atteinte ischémique de toutes les régions. Un score < 5 est habituellement une contre-indication à la thrombolyse ou à un geste de désobstruction (47). Le score Aspects étant imprécis, la tendance aujourd'hui est de mesurer précisément et rapidement le volume de l'infarctus grâce à des logiciels de quantification semi-automatique (47). Un volume d'infarctus supérieur à 80 ml est classiquement une contre-indication à une procédure de recanalisation (48).

### ***II.1.d.2 AIT***

Jusqu'en 2002, le diagnostic de l'AIT reposait sur un critère temporel, à savoir la régression des symptômes dans les 24 heures. Cette définition avait été proposée en 1975, époque où aucun examen neuroradiologique ne permettait de détecter des signes d'IC et où aucune thérapeutique efficace à la phase aiguë de l'IC n'était disponible. Les données récentes de l'IRM de diffusion ont montré les limites d'une définition basée sur la durée des symptômes pour identifier les patients ayant ou non des lésions ischémiques cérébrales permanentes (49). En effet, ces études ont montré qu'il existait des anomalies de signal correspondant aux signes cliniques chez environ 40 à 50 % des patients ayant un AIT (selon l'ancienne définition) et que la fréquence de ces anomalies augmentait avec la durée des symptômes cliniques (50,51). C'est pourquoi en 2002, une modification de la définition des AIT a été proposée, afin de l'adapter aux nouvelles possibilités thérapeutiques en urgence des accidents ischémiques cérébraux (52). Cette nouvelle définition fait intervenir, à côté des données cliniques, des données d'imagerie cérébrale. Elle accorde plus d'importance à l'absence de signe d'ischémie cérébrale sur les examens de neuroradiologie, qu'au critère temporel. Elle encourage la réalisation d'examens neuroradiologiques et est plus adaptée à la notion d'urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic d'AIT devient cependant tributaire de la qualité des examens de neuroradiologie et de leur interprétation.

La sémiologie polymorphe des AIT est à l'origine des difficultés diagnostiques. La migraine avec aura pose des problèmes diagnostiques souvent difficiles, ce d'autant que la céphalée qui classiquement fait suite aux signes neurologiques peut manquer. L'extension progressive des signes sensitifs en « marche migraineuse », les antécédents personnels, l'âge plutôt

jeune, les signes d'accompagnement (nausées, vomissements, photophobie, etc.), les caractères de la céphalée pulsatile et hémicrânienne seront des éléments d'orientation. Les signes focaux qui précèdent une crise migraineuse ont une durée brève (10-30 min) et la persistance de signes focaux au-delà d'1 heure est atypique de la migraine. Par ailleurs, un authentique AIT peut être accompagné de céphalées (16 % des cas), surtout s'il intéresse le territoire postérieur. Les crises comitiales motrices peuvent également être confondues avec un AIT, car certaines d'entre elles sont suivies d'un déficit neurologique transitoire et régressif qui correspond à une paralysie fonctionnelle (paralysie de Todd). D'autre part, des mouvements myocloniques d'allure convulsive peuvent être observés lors de fluctuations du débit sanguin cérébral, chez les patients ayant des atteintes hémodynamiques cérébrales (patients polyvasculaires, sténoses multiples, traitements hypotenseurs) et peuvent être apparentés à des AIT d'origine hémodynamique. Les crises épileptiques sensitives se distinguent des AIT par leur mode d'installation, de proche en proche en quelques secondes, selon une progression rappelant une marche en escalier et qui s'oppose à la soudaineté des AIT sensitifs qui intéressent d'emblée la totalité d'un membre ou d'un hémicorps. Les crises sensorielles (aphasiques, hallucinations, altération du champ visuel) peuvent également poser des problèmes diagnostiques (53).

Le pronostic des AIT impose pourtant une reconnaissance précise des ces événements, ces derniers étant associés à la survenue ultérieure de nouveaux accidents ischémiques cérébraux (IC ou AIT), d'accidents cardiaques, et de décès d'origine cardio-vasculaire. Ils sont considérés comme des syndromes de menace et justifient donc la mise en place d'une stratégie de prévention secondaire.

### **II.1.e Traitement de l'IC**

Nous savons qu'une grande partie du tissu cérébral ischémique ne devient pas immédiatement nécrotique, mais subit une dégradation secondaire. Cette zone de souffrance neuronale encore réversible, appelée la pénombre ischémique, explique l'urgence de la prise en charge thérapeutique. La survenue d'un AVC, quelque soit son mécanisme et sa gravité, nécessite une prise en charge dans une unité spécialisée. Cette mesure a prouvé son bénéfice sur la réduction de la mortalité et l'amélioration du pronostic

au long cours (54). En effet, les unités neuro vasculaires (UNV), dédiées et organisées spécifiquement pour la prise en charge des AVC permettent, à elles seules, de réduire de 25 % la mortalité hospitalière des IC, et de 17 % la mortalité à 1 an des HIC (55).

L'objectif principal du traitement des IC consiste en la désobstruction de l'artère occluse pour permettre la reperfusion du tissu ischémié. Dans le territoire de l'artère occluse, le cœur de la lésion est nécrosé, processus irréversible aboutissant aux séquelles cliniques. D'autres zones plus périphériques se trouvent dans un état de pénombre ischémique. Le parenchyme cérébral est alors encore viable, mais en état de sidération fonctionnelle qui peut être réversible. La pénombre ischémique pourra évoluer selon la durée de l'occlusion artérielle soit vers la nécrose, processus irréversible, soit vers la restitution *ad integrum*. C'est la taille finale de l'IC qui constitue le déterminant principal de l'importance des séquelles fonctionnelles (56). L'enjeu thérapeutique est donc d'intervenir le plus tôt possible pour lever l'occlusion artérielle et ainsi reperfusionner de façon précoce la zone de pénombre ischémique. La reperfusion cérébrale est à la base des différentes thérapeutiques de l'IC. Cependant ces effets ne sont pas uniquement bénéfiques. En effet en raison de la correction brutale de l'hypoxie secondaire à l'ischémie, la reperfusion va s'accompagner d'une majoration des processus oxydatifs avec exacerbation des voies du stress oxydant, d'un afflux d'éléments figurés du sang (en particulier les leucocytes) contribuant au développement de processus inflammatoire et d'une altération des capacités fonctionnelles de l'endothélium ainsi que des cellules musculaires lisses (altération de la réactivité vasculaire). Cet ensemble de conséquences va aboutir à la désorganisation de l'unité neurovasculaire et à la mort neuronale. Une meilleure compréhension de ces lésions de reperfusion induites par les différentes thérapeutiques de recanalisation (approche vasculaire) de l'IC permettrait de diminuer l'incidence des TH et d'améliorer le pronostic neurologique des patients. Une approche dite cellulaire protectrice permettrait de diminuer l'impact de ces lésions de reperfusion (57).

#### **II.1.e.1 Thrombolyse intra veineuse**

L'utilisation intraveineuse (IV) du recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) (AMM Française en 2002) est devenue le traitement de référence suite à l'essai randomisé NINDS rtPA qui a retrouvé une augmentation de 40 % du pronostic fonctionnel favorable à 3 mois avec le traitement quand celui-ci était injecté dans les 3 heures suivant

l'épisode ischémique à la dose de 0.9 mg/kg (58). En revanche le risque de TH était plus élevé dans le groupe rt-PA (6,4 % contre 0,6 % dans le groupe placebo) sans retrouver cependant d'augmentation de la mortalité à 3 mois. Plusieurs autres études ont confirmé cette efficacité (59). L'étude ECASS III en 2008 a permis d'étendre la fenêtre d'administration du rt-PA à 4h30 en apportant des critères d'exclusion secondaires en raison du fort risque de TH (âge supérieur à 80 ans, anticoagulants oraux, score NIHSS > 25, antécédent de diabète et d'AVC, infarctus dépassant 1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne) (10). En raison d'une fenêtre thérapeutique étroite et du risque de TH, l'utilisation de la TIV reste limitée et seuls 5 % des patients en bénéficient. Dans les études observationnelles internationales multicentriques publiées au début des années 2000, le taux de patients thrombolysés se situait entre 1,2 et 13,6 % (60). Des travaux plus récents montrent que les taux nationaux restent bas : de 3,4 % aux États-Unis à 14,6 % en Hollande (61,62). La plupart des auteurs estiment que si les patients étaient pris en charge dans un délai optimal, 22 à 24 % des patients ayant un IC devraient pouvoir bénéficier d'un traitement par thrombolyse (63,64). Ce traitement est trop rare en France, principalement par un dépassement des délais de prise en charge, probablement dû à une mauvaise information des patients et à une mauvaise organisation des filières de soins. Dans l'étude française de 2017 de Schnitzler *et al.*, le taux de patients thrombolysés a significativement augmenté entre 2011 et 2016, pour atteindre 14,3 % de l'ensemble des patients et 32 % des patients arrivés dans un délai compatible avec la réalisation d'un traitement par fibrinolyse (65).

### ***II.1.e.2 Thrombolyse intra artérielle***

L'efficacité de la thrombolyse intra artérielle (TIA) a été démontrée dans plusieurs études, retrouvant cependant une augmentation du taux de TH mais sans augmentation de la mortalité. L'étude prospective randomisée SYNTHESIS (66) n'a pas montré de supériorité du traitement endovasculaire ni de différence en terme de mortalité ou de complications hémorragiques. La TIA pourrait être une alternative lorsque la TIV est contre indiquée (comme après une chirurgie récente, lors d'un déficit neurologique sévère, d'une occlusion d'une artère extra crânienne par exemple), ou lorsque le délai de 3 heures est dépassé. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention puisque le délai de mise en œuvre est plus long que la voie IV, avec un caractère plus invasif occasionné par la nécessité d'un cathétérisme intra artériel réalisé par un neuroradiologue interventionnel.

### ***II.1.e.3 Thrombectomie mécanique***

La thrombectomie mécanique (TM) consiste à recanaliser l'artère cérébrale occluse à l'aide d'un dispositif mécanique de retrait de caillot introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique. Plusieurs essais réalisés ces dernières années apportent un excellent niveau de preuve en faveur de la supériorité de la TM précoce, associée au rt-PA IV par rapport au rt-PA IV seul en cas d'IC de la circulation antérieure par occlusion proximale (56–61). Les recommandations actuelles recommandent l'utilisation de la TM en cas d'occlusion proximale des artères cérébrales dans les 6 heures suivant le début des signes en complément de la thrombolyse IV lorsqu'elle est indiquée ou d'emblée en cas de contre-indication à cette dernière (Grade A, Niveau 1a) (44).

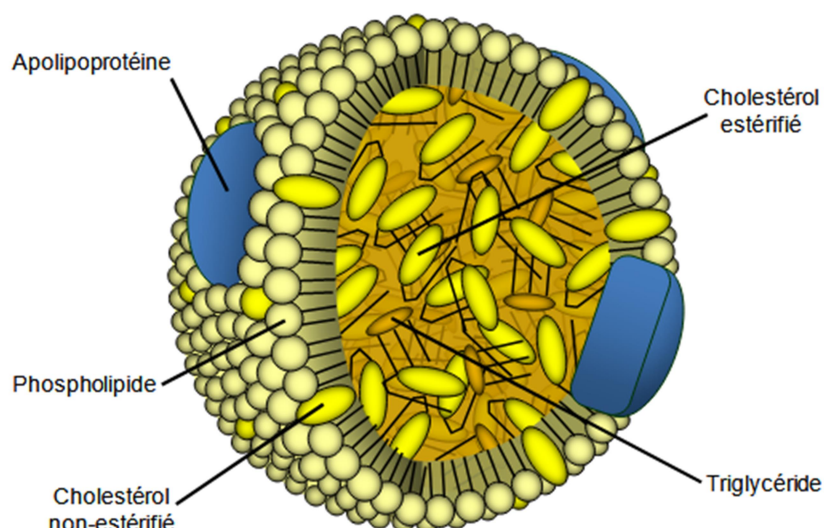
### **II.1.f Traitement de l'AIT**

L'AIT est une urgence médicale car il s'agit d'un signe précurseur avec un risque de survenue secondaire d'IC de 5 % dans les 48 heures et de 10 % à 1 mois. Les recommandations de bonne pratique de 2008 « Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce » de la Haute Autorité de santé (HAS), actualisée en 2014, soulignent que la prise en charge de l'AIT doit être superposable à celle de l'AVC. Pour la HAS, l'AIT est une urgence et justifie une prise en charge neuro-vasculaire immédiate pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie et instaurer le traitement en urgence (recommandation de grade C) (73).

## **II.2 Les lipoprotéines**

Les esters de cholestérol (EC) et les TG sont des molécules apolaires, donc insolubles dans l'eau. Pour être mobiles dans le milieu aqueux du plasma, elles doivent se lier à des protéines amphipatiques, les apolipoprotéines, ayant une région hydrophile et une région hydrophobe. Ce complexe lipide-apolipoprotéine, nommé lipoprotéine, est responsable du transport des lipides de leur lieu de synthèse vers les tissus et les organes cibles. La particularité des lipoprotéines est d'être composée d'un noyau hydrophobe, comprenant les TG et les EC, entouré d'une monocouche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et d'apolipoprotéines (**figure 5**).





**Figure 5. Structure générale d'une lipoprotéine**

Les différentes classes de lipoprotéines se distinguent en fonction de leurs densités, leurs compositions relatives en lipides et en protéines, leurs fonctions et leurs lieux de synthèse. Le **tableau 1** synthétise ces différentes caractéristiques.

| Lipoprotéines | Origine        | Composante majeure | Diamètre (nm)      | Densité (g/ml)     | Types d'apolipoprotéines               |
|---------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| Chylomicrons  | Intestin       | TG                 | ~100 - > 1000      | < 0.950            | B48, A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III |
| VLDL          | Foie           | TG                 | ~30-100            | 0.950-1.006        | B100, A-I, C-I, C-II, C-III, E         |
| IDL           | VLDL           | EC                 | ~35                | 1.006-1.019        | B100, C-I, C-II, C-III, E              |
| LDL           | IDL            | EC                 | ~22                | 1.006-1.063        | B100                                   |
| HDL           | Foie, intestin | EC, protéines      | ~8-11 (sphériques) | 1.063-1.120 (HDL2) | A-I, A-II, A-IV, C-I, E                |
|               |                |                    | ~18 (discoidales)  | 1.120-1.210 (HDL3) |  |
| Lp(a)         |                |                    | ~25                | 1.040-1.115        | B100, (a)                              |

**Tableau 1. Caractéristiques des différentes lipoprotéines dans le plasma humain (adapté de Small 1992)**

*VLDL : lipoprotéines de très faible densité*  
*IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire*  
*LDL : lipoprotéines de faible densité*  
*HDL : lipoprotéines de haute densité*  
*Lp(a) : lipoprotéine a*

## II.2.a Transport intra vasculaire du cholestérol

Trois types de tissus sont à considérer du point de vue du métabolisme des lipides: l'intestin qui permet l'absorption des lipides exogènes, le foie, organe central qui assure la distribution et l'élimination du cholestérol et les tissus périphériques qui utilisent le cholestérol à des fins structurales (constitution des membranes cellulaires) ou métaboliques (synthèse d'hormones stéroïdiennes ou de vitamine D). Les lipoprotéines assurent le transport intravasculaire du cholestérol entre ces organes selon trois voies distinctes (**figure 6**) :

- La voie entérohépatique (voie 1) : les lipides alimentaires absorbés par l'intestin permettent l'assemblage et la sécrétion de chylomicrons riches en triglycérides. Sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les triglycérides, les chylomicrons sont convertis en particules résiduelles (remnants) captées par le foie.

- La voie d'apport endogène (voie 2) : le foie sécrète de nouvelles lipoprotéines riches en triglycérides, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Les triglycérides vont de nouveau être hydrolysés par la LPL, provoquant la conversion de VLDL en lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL), qui, sous l'action de la lipase hépatique (LH), vont perdre leur contenu résiduel en triglycérides pour former des LDL majoritaires dans le plasma humain et principaux transporteurs du cholestérol jusqu'aux tissus périphériques.

- La voie de retour (voie 3) : les HDL assurent le retour du cholestérol excédentaire des tissus périphériques vers le foie. L'étape initiale est induite par les HDL naissantes, ou pré- $\beta$ HDL, qui servent d'accepteurs pour l'efflux de cholestérol cellulaire via le transporteur ATP binding cassette transporter A-1 (ABCA1). Dans un second temps, le cholestérol libre capté par les pré- $\beta$ HDL est estérifié sous l'action de la Lécithin Cholestérol Acyl Transférase (LCAT), provoquant la conversion des pré- $\beta$ HDL en particules  $\alpha$ -HDL matures et comportant un cœur lipidique hydrophobe constitué essentiellement d'esters de cholestérol. L'efflux de cholestérol peut se poursuivre vers les HDL matures. Les  $\alpha$ -HDL peuvent alors subir un remodelage sous l'effet de la CETP qui assure le transfert de cholestérol des HDL vers les VLDL et les IDL. Dans une dernière étape, le cholestérol transporté par les HDL est capté de manière sélective par le récepteur scavenger B1 (SR-B1) au niveau du foie en vue de son

excrétion biliaire et les particules HDL résiduelles ont également la possibilité d'être éliminées au niveau rénal par des récepteurs de type cubiline/mégaline.

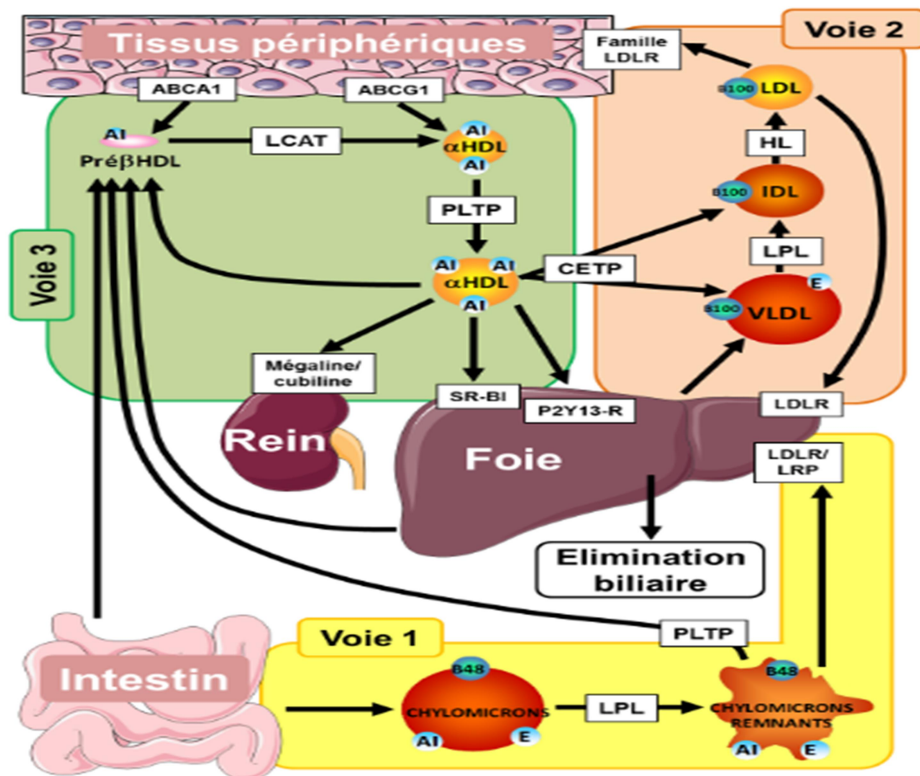


Figure 6. Les trois voies du transport intra vasculaire du cholestérol

## II.2.b Apolipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est régulé et contrôlé par leurs constituants protéiques, les apolipoprotéines. Celles-ci exercent plusieurs fonctions : solubilisation des lipides dans le milieu aqueux du plasma, maintien de la structure des complexes lipoprotéiques, cofacteurs d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines, ligands pour les récepteurs cellulaires (74).

Les apolipoprotéines sont divisées en quatre familles (A, B, C, et E) selon la nomenclature proposée par Alaupovic en 1972 qui les classifie selon le degré d'homologie de leurs séquences en acides aminés (tableau 2) (75).

| Nom     | Tissu   | Distribution                    | Fonction  |
|---------|---|---------------------------------|---|
| ApoA-1  | Foie, intestin  | Chylomicrons,<br>HDL            | Structurelle<br>Activateur physiologique de la<br>LCAT<br>Efflux de cholestérol                                       |
| ApoA-2  | Foie, intestin  | HDL                             | Structurelle<br>Modulateur de la LH<br>Efflux de cholestérol  |
| ApoA-4  | Foie, intestin  | Chylomicrons,<br>HDL            | Transport reverse du cholestérol<br>Activateur de la LCAT<br>Métabolisme des lipoprotéines<br>riches en triglycérides |
| ApoB100 | Foie  | VLDL, IDL, LDL                  | Structurelle<br>Synthèse et sécrétion des VLDL<br>Ligand du récepteur LDLR  |
| ApoC-1  | Foie, (intestin)  | Chylomicrons,<br>VLDL, HDL      | Inhibiteur physiologique de la CETP<br>Activateur de la LCAT<br>Inhibiteur de la liaison aux LDLR,<br>LRP, VLDLR      |
| ApoC-2  | Foie, (intestin)  | Chylomicrons,<br>VLDL, HDL      | Activateur physiologique de la LPL  |
| ApoC-3  | Foie, (intestin)  | Chylomicrons,<br>VLDL, HDL      | Inhibiteur physiologique de la LPL<br>Inhibe la captation hépatique des<br>lipoprotéines riches en TG                 |
| ApoD    | Foie, intestin, rate,<br>pancréas, cerveau,<br>surrénales, rein | HDL, LDL, VLDL                  | Transport inverse du cholestérol  |
| ApoE    | Foie, macrophage,<br>cerveau                                    | Chylomicrons,<br>VLDL, IDL, HDL | Ligand des récepteurs LDLR et LRP   |
| ApoH    |   | HDL                             |   |
| ApoL    |   | HDL                             | Immunité innée  |
| ApoM    |   | HDL                             | Génération des préβHDL (?)  |

**Tableau 2. Classification des apolipoprotéines selon Alaupovic (1972) (75)**

*LDLR : récepteur au LDL, VLDLR : récepteur au VLDL, LRP : protéine liée au récepteur de lipoprotéine de basse densité*

Parmi toutes les apolipoprotéines, l'apoA-1 et l'apoB100 sont les deux les plus étudiées. Le HDL-C est constitué majoritairement d'apoA-1 et d'apolipoprotéine A-2 (apoA-2). L'apoB100 n'est jamais retrouvé dans le HDL-C, son taux reflète donc le cholestérol non HDL (VLDL, LDL et IDL).

### ***II.2.b.1 Apolipoprotéine A-1***

L'apoA-1 est une protéine de 28 kDa composée de 243 acides aminés. Synthétisée par le foie et les intestins, elle circule dans le plasma en tant que composante majeure des HDL (70 %), mais elle peut aussi s'associer aux chylomicrons. L'apoA-1 est présente dans le plasma à une concentration de 10-15 µg/ml, et a une demi-vie d'environ 4 jours. C'est un cofacteur de la LCAT qui estérifie le cholestérol capté par les HDL lors de l'efflux de cholestérol des cellules périphériques. L'apoA-1 des HDL a aussi la capacité de stimuler cet efflux, grâce à son interaction avec le transporteur ABCA 1 (76). C'est la première étape du transport inverse du cholestérol. Il a été démontré sur un modèle de souris transgénique qu'une augmentation d'apoA-1 élève le niveau des HDL, ce qui a comme effet d'inhiber le processus de développement de l'athérosclérose (77). Plus encore, son absence majore les lésions athéromateuses par rapport aux souris exprimant l'apoA-1 malgré la même concentration de HDL-C (78). Une mutation naturelle de l'apoA-1, l'apoA-1 Milano (substitution d'une cystéine par une arginine en position 173) a été découverte dans une famille italienne du village de Limonesul Garda. En effet cette famille présentait un risque cardiovasculaire plus faible que la population générale malgré un taux de HDL-C très bas (79). L'apport d'HDL reconstituées avec de l'apoA-1 Milano a permis de diminuer l'athérome chez l'homme (80).

### ***II.2.b.2 Apolipoprotéine A-2***

L'apoA-2 est la deuxième apolipoprotéine la plus abondante des HDL (20 % de la masse protéique) mais elle peut aussi être associée aux chylomicrons et aux VLDL. Elle est synthétisée par le foie et sa concentration plasmatique est d'environ de 3-4 µg/ml. Les fonctions physiologiques de l'apoA-2 demeurent encore mal connues et il n'est pas clairement démontré de lien entre le taux plasmatique d'apoA-2 et les maladies cardiovasculaires. Les effets de l'apoA-2 sur le métabolisme lipidique sont également complexes et contradictoires. Elle semble avoir un effet délétère pro athérogène en inhibant la LCAT et le récepteur SR-BI mais pourrait également avoir un effet protecteur en diminuant

la CETP et en augmentant l'activité de la LH (81). L'apoA-2 semble également être le régulateur principal du taux de HDL-C chez les souris (82). Elle joue un rôle important dans la régulation du métabolisme des HDL en stabilisant ces dernières par inhibition du remodelage lipidique intravasculaire par les lipases (83).

### ***II.2.b.3 Apolipoprotéine B100***

L'apoB100, principalement synthétisée par le foie, est une protéine de 515 kDa composée de 4536 acides aminés. C'est le principal constituant protéique des LDL, mais elle est également retrouvée dans les fractions VLDL et les IDL. Au niveau du plasma, elle est présente à des concentrations variant entre 7 et 10 µg/ml. Les VLDL et les LDL se lient aux récepteurs hépatiques grâce à l'apoB100 reconnue par le récepteur des LDL.

### **II.2.c Les lipoprotéines de haute densité**

Les HDL constituent les lipoprotéines les plus petites de l'organisme. Elles tiennent leur haute densité en raison de leur forte concentration en protéines (> 30 %) par rapport aux autres classes. Les HDL discoïdes sont les plus petites des HDL et sont composées d'apoA-1 avec une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre. Les HDL sphériques sont plus larges avec un cœur hydrophobe formé avec du cholestérol estérifié entouré d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre (84). Il n'y a pas de cholestérol libre dans le plasma. Les particules discoïdales sont converties en particules sphériques via l'action de la LCAT qui estérifie le cholestérol à la surface des HDL discoïdales. Ces EC migrent alors au cœur des HDL pour les rendre de plus en plus globulaires. Ainsi, les HDL en déficit de cholestérol à leur surface acquièrent la capacité d'extraire le cholestérol en excès des cellules périphériques, via l'interaction de l'apoA-1 avec le transporteur ABCA 1 ou avec le récepteur SR-B1 et de ramener le cholestérol sous forme d'EC vers le foie et les organes stéroïdogéniques. Les HDL permettent donc l'efflux du cholestérol libre associé aux cellules des tissus périphériques vers le foie pour y être excrété par la bile. Il s'agit du transport inverse du cholestérol qui est la seule façon d'éliminer le cholestérol en excès. Ce transport inverse joue un rôle clé dans la prévention de l'athérome en réalisant la clairance du cholestérol associé aux phagocytes (cellules spumeuses) de la plaque d'athérome, ce qui permet d'en réduire la taille. Inversement la percolation du HDL à travers une paroi artérielle

très oxydante du fait de l'athérome va induire l'oxydation de l'apoA-1 et sa dissociation de la particule lipidique provoquant son élimination rénale (85).

Les HDL natives, ou HDL discoïdales (pré-βHDL) sont les premiers accepteurs du cholestérol cellulaire. Elles se chargent en présence d'apoA-1 en phospholipides et en cholestérol tissulaire grâce au transporteur ABCA1 hépatique. Ce transfert fournit aux HDL des éléments permettant leur maturation avec la formation d'un cœur hydrophobe (estérification du cholestérol) et l'extension de l'enveloppe amphiphile (phospholipide, cholestérol libre et apo-A1). Le récepteur SR-B1 exprimé par les cellules hépatiques, permet l'entrée sélective du cholestérol estérifié contenu dans les HDL matures vers le foie pour y être éliminé dans les sels biliaires.

Les particules HDL sont des particules extrêmement complexes et hétérogènes qui associent des lipides, des apolipoprotéines et de nombreuses protéines aux fonctions diverses. Les propriétés principales utilisées pour distinguer les différentes classes d'HDL sont la taille et la charge électrique, responsables de la migration électrophorétique. La majorité des HDL a une charge de type  $\alpha$ , une forme sphérique et une taille située entre 9,5 et 17 nm, mais une fraction des HDL a une migration de type pré-bêta (pré- $\beta$ ) et une taille très variable, de 4 à 12 nm. Il existe également une fraction dont la migration est de type pré-alpha (pré- $\alpha$ ). Les très petites pré-βHDL interagissent de façon préférentielle avec le récepteur ABCA 1 qui permet l'efflux de cholestérol depuis les cellules périphériques, alors que les grosses HDL  $\alpha$ 1 se fixent au récepteur SR-B1 permettant de délivrer le cholestérol estérifié au foie (86). Les patients atteints de maladies cardiovasculaires ont une concentration plus importante en petites HDL discoïdales et possèdent moins de grosses HDL sphériques  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2. Il semblerait que la caractérisation des différentes concentrations de ces sous-classes de HDL en électrophorèse soit un meilleur marqueur de risque cardiovasculaire que le taux global de HDL-C. (86). Ortiz-Munoz *et al.* ont démontré qu'au cours d'une IC la distribution des HDL était modifiée (87). En effet ils retrouvent une proportion plus importante de HDL larges dans la population présentant une IC comparée au groupe contrôle. Cette modification du profil lipidique est également associée à une modification des protéines de surfaces de ces HDL à l'origine d'une perte de la fonction de protection endothéliale de ces particules. L'apoA-1 et l'apoA-2, précédemment décrites, sont les composants protéiques majoritaire

des HDL-C. Plusieurs enzymes jouent également un rôle fonctionnel important comme les paraoxonases (PON) et la LCAT.

### ***II.2.c.1 Paraoxonases***

Les PON (PON1, PON2, PON3) constituent une famille d'enzymes dépendantes du calcium synthétisées principalement dans le foie. La PON1 est l'isoforme la plus représentée à la surface des HDL où elle est associée à l'apoA-1. Les PONs peuvent hydrolyser et donc détoxifier les LDL oxydés et la thiolactone homocystéine, deux composants cytotoxiques ayant une forte action proathérogénique. Les PONs possèdent de nombreuses propriétés protectrices contre l'athérogénèse incluant une activité anti inflammatoire, anti apoptotique, anti thrombotique et anti adhésive. Le polymorphisme génique des PONs contribue à la susceptibilité aux maladies athérogéniques (88).

### ***II.2.c.2 LCAT***

La LCAT est une enzyme plasmatique associée aux lipoprotéines qui joue un rôle clé dans l'estérification de cholestérol, la maturation des HDL et le transport inverse de cholestérol. L'apoA-1 est l'activateur de la LCAT. Le taux plasmatique de LCAT, d'environ 5 mg/l, est bien corrélé à son activité. La LCAT estérifie la majeure partie du cholestérol situé à la surface des pré-βHDL. Le cholestérol estérifié migre au cœur des HDL conduisant à une augmentation de leur taille. La diffusion de cholestérol libre se fait de manière passive entre la membrane cellulaire et les HDL, facilitée par le transporteur ABCA 1 et le récepteur SR-B1. La LCAT permet de maintenir un gradient continu entre les cellules périphériques et les HDL pour générer un efflux continu du cholestérol vers les HDL ce qui favoriserait le transport inverse de cholestérol.

Le déficit en LCAT est une maladie autosomique récessive rare identifiée chez environ 70 familles. L'absence de LCAT induit une modification du profil lipidique avec des taux plus bas de HDL, apoA-1 et A-2 et LDL et une augmentation du cholestérol libre, de l'apoE et la lipoprotéine X. Cependant, l'association entre déficit en LCAT et maladie athéromateuse n'est pas clairement établie. Certaines études retrouvent un lien entre déficit en LCAT et athéromatose (75–77) tandis que d'autres retrouvent bien une modification du profil lipidique de type pro athérogénique mais sans association avec une augmentation des maladies athérogéniques (92,93). Il semblerait que le déficit en LCAT n'induit des dépôts de



cholestérol que dans certains organes (rein, cornée, moelle osseuse, érythrocytes). De plus, la capacité de réduction du taux de cholestérol des cellules spumeuses est la même que la LCAT soit fonctionnelle ou non, grâce notamment à une capacité augmentée d'efflux par le transporteur ABCA 1 (93). Chez des souris transgéniques avec déficit en LCAT, le transport inverse en cholestérol reste le même malgré une diminution des taux de HDL-C (94).

### ***II.2.c.3 Propriétés protectrices des HDL***

En plus de l'estérification du cholestérol et du transport inverse, de nombreuses fonctions anti athérogéniques ont été attribuées aux HDL. Ces fonctions sont réalisées en grande partie par l'apoA-1. Une des premières fonctions des HDL est de protéger l'intégrité de l'endothélium et sa fonction. Par le biais d'une augmentation du nombre de cellules progénitrices dans le plasma des zones où l'endothélium est lésé, les HDL assurent une fonction de réparation de cet endothélium (95). Les HDL semblent inhiber l'apoptose des cellules endothéliales induite par les LDL oxydées et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). Cet effet serait dû aux sphingolipides et à l'apoA-1 qui inhiberaient la production intracellulaire de ROS, la voie de l'apoptose mitochondriale et la voie des caspases (96,97). Les HDL ont également une action anti-thrombotique en limitant l'activité procoagulante des cellules endothéliales activées. Elles diminuent l'activation plaquettaire et la formation de thrombi veineux et artériels (98). Les HDL ont également des propriétés anti-oxydantes liées à la présence d'apoA-1 qui réduit des hydroperoxydes lipidiques en hydroxyles et d'enzymes anti-oxydantes présentes à la surface des lipoprotéines (PON 1, PON 3...) (99). L'activité anti-oxydante des sous-classes d'HDL augmente avec l'augmentation de la densité. Enfin les HDL possèdent une activité anti-inflammatoire en inhibant l'adhésion des monocytes à l'endothélium induite par les LDL oxydées, en diminuant l'activation des neutrophiles et en inhibant l'infiltration des neutrophiles dans la paroi artérielle (87–89).

### ***II.2.c.4 Concept de quantité et de qualité des HDL***

#### ***Quantité d'HDL-C***

De très nombreuses études épidémiologiques ont montré que des taux faibles de HDL-C étaient associés à un risque de maladie cardiovasculaire accrue. Partant de cette hypothèse, de nombreuses classes médicamenteuses visant à augmenter le taux sanguin de HDL-C ont été étudiées. Les statines (99), la niacine (103) et les inhibiteurs de la CETP

(104,105) ont échoué à diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires voir même pour certains ont entraîné une surmortalité malgré un taux de HDL-C augmenté. Plus récemment, une étude randomisée a montré que l'augmentation du HDL-C chez des patients porteurs de certains gènes n'était pas associée à un risque diminué d'infarctus du myocarde (100). Toutes ces études indiquent que la relation entre les HDL et le risque cardiovasculaire n'est pas univoque et qu'un taux élevé d'HDL-C n'est pas forcément associé à un risque cardiovasculaire moindre.

### ***Qualité d'HDL-C***

Depuis quelques années, les études ne se sont plus focalisées uniquement sur la quantité des HDL-C mais sur leur fonctionnalité. En effet la fonctionnalité des HDL dépend de leur composition lipidomique et protéomique (99,106).

Les propriétés fonctionnelles des HDL, telles que le transport inverse du cholestérol, les propriétés anti-oxydantes et la protection endothéliale semblent être altérées dans les maladies métaboliques. En effet, des HDL dysfonctionnelles ont été retrouvées chez des patients diabétiques de type 2 (99). Les HDL semblent subir des modifications oxydatives lors du diabète ou d'autres situations pathologiques comme l'ischémie. En effet il a été montré qu'en situation d'ischémie cérébrale la morphologie des HDL-C était modifiée (87). Les patients victimes d'une IC avaient un profil lipidique différent du groupe contrôle. Ils présentaient une répartition des différentes classes d'HDL-C différentes. La proportion des HDL larges était plus importante dans le groupe IC. De plus la répartition des protéines de surface était également modifiée. Les HDL-C des patients du groupe IC présentaient un taux plus bas d'apoA-1 et de PON1.

Notre hypothèse est que l'étude du profil lipidique standard et plus précisément des différentes apolipoprotéines chez les patients de la filière AVC à la Réunion, pourrait permettre un meilleur tri et serait corrélé à l'évolution neurologique à moyen terme.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude pour étudier les profils lipidiques quantitatifs et qualitatifs dans une cohorte d'AVC à la Réunion et évaluer leur association avec le pronostic à 6 mois.

### **III Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude ancillaire de la cohorte RUSH (REunion Stroke HDL) actuellement en cours. Les données proviennent des 132 premières inclusions de cette cohorte prospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Réunion (deux sites recruteurs) de novembre 2017 à avril 2018. Le protocole a été approuvé par le Comité de protection des personnes (Ile de France III n° : 2016-A01928-43, 3487 -NI). Un consentement éclairé oral a été obtenu pour tous les patients.

#### **III.1 Objectif principal**

L'objectif principal était de réaliser un état des lieux des profils lipidiques standards dans les AVC à partir d'une cohorte réunionnaise.

#### **III.2 Objectifs secondaires**

Nos objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la valeur pronostique du profil lipidique standard sur l'évolution fonctionnelle à 6 mois ;
- D'étudier la concentration de 12 différentes apolipoprotéines ainsi que de 2 enzymes participant au métabolisme lipidique dans les différents groupes (IC, HIC, AIT et mimics non AIT).

#### **III.3 Population étudiée**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge  $\geq$  18 ans,
- Signes cliniques évocateurs d'un AVC depuis moins de 12 heures :
  - Hémiparésie ou hémiplégie,
  - Troubles sensitifs unilatéraux,
  - Troubles du langage,
  - Troubles de l'équilibre,

- Vertiges,
- Perte de vision (totale / partielle / bilatérale monoculaire).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Grossesse en cours,
- Traumatisme crânien datant de moins de 3 mois,
- Antécédent d'AVC de moins de 3 mois,
- Antécédent d'infarctus du myocarde de moins de 3 mois,
- Patients ou proches s'opposant à la recherche,
- Patients sous tutelle ou privés de liberté par décision judiciaire ou administrative.

### **III.4 Paramètres étudiés**

Les données démographiques, cliniques et biologiques (en dehors du dosage des apolipoprotéines) ont été collectées à l'aide du dossier médical informatisé.

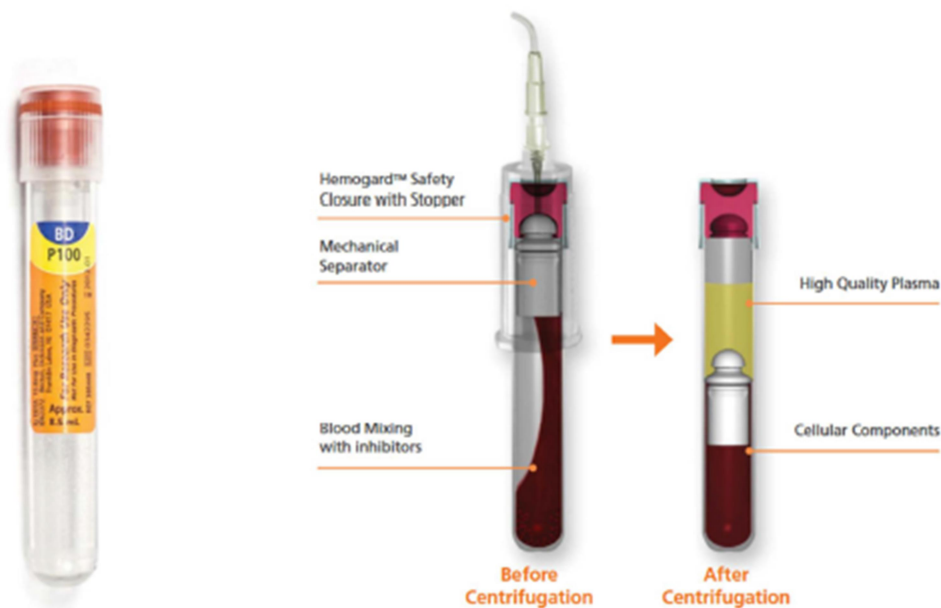
#### **III.4.a Données cliniques et démographiques**

Pour chaque patient, les antécédents d'hypertension artérielle, d'IC ou HIC, de diabète, de fibrillation auriculaire, d'IDM, d'intoxication par tabac ou alcool non sevrée, de dyslipidémie, d'insuffisance rénale chronique, de dysthyroïdie étaient recueillis. Les traitements par statines, antidiabétiques oraux, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants étaient colligés. Des données cliniques ont été collectées : pression artérielle non invasive, fréquence cardiaque, présence de crises convulsives, score NIHSS (National Institutes of Health Stroke scale) et score de l'échelle de Glasgow (**annexes 1 et 2**). Les horaires de début des symptômes, d'arrivée à l'hôpital, de première imagerie et d'instauration des traitements étaient également recueillis. L'hospitalisation en unité neuro vasculaire ou non était également colligée.

### III.4.b Données biologiques

Les données biologiques recueillies, si elles étaient prélevées dans les 24 heures post admission, étaient les suivantes : bilan lipidique standard (CT, TG, HDL-C et LDL-C), glucose capillaire et plasmatique, hémoglobine glyquée, numération formule sanguine, coagulation (taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène), créatinine, protéine C réactive (CRP) et  $\beta$ -HCG.

Le dosage des apolipoprotéines a été réalisé à l'admission du patient, sur un tube de sang système BD Vacutainer P100 (**figure 7**). Ce tube était muni d'un système permettant de séparer un plus grand nombre de protéines et de mieux les préserver grâce au contact immédiat du sang avec des inhibiteurs de protéase exclusifs. De plus les tubes étaient couverts d'un anticoagulant EDTA. Les tubes étaient centrifugés à 2500G pendant 15 minutes à température ambiante, puis congelés directement à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Les tubes ont ensuite été transférés au laboratoire DÉTROIT et analysés en aveugle.



**Figure 7. Les tubes BD Vacutainer P100 utilisés pour les prélèvements, manuel du Laboratoire BD Biosciences®**

Les analyses effectuées ont consisté à déterminer les taux plasmatiques de différentes apolipoprotéines : apoA-1, apoA-2, apoA-4, apoB100, apoC-1, apoC-2, apoC-3, apoD, apoE (et ses différents phénotypes E2, E3 et E4), apoH, apoL1 et apoM. Nous avons également

réalisé le dosage de deux enzymes jouant un rôle important dans le métabolisme lipidique : la LCAT et la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Les résultats sont exprimés en mg/dl de plasma pour les apolipoprotéines, en ng/ml de plasma pour la PCSK9 et en µg/ml de plasma pour la LCAT.

Le dosage des différentes protéines a été réalisé par spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie en phase liquide (LC-MS/MS). Cette technique consiste à partir du plasma à isoler un peptide protéotypique de chaque apolipoprotéine, c'est-à-dire un peptide spécifique d'une protéine et qui n'est retrouvé dans aucune autre protéine du plasma. Ce peptide protéotypique est obtenu en digérant les protéines du plasma à l'aide d'une trypsine. La spectrométrie de masse va ensuite identifier et isoler chaque peptide protéotypique pour mesurer l'intensité du pic chromatographique. A l'aide d'une gamme étalon et à partir de l'intensité du pic, on peut mesurer précisément la concentration du peptide protéotypique et ainsi remonter à la concentration plasmatique de la protéine dont est issu ce peptide protéotypique.

#### **III.4.c Diagnostic de l'AVC**

Chaque patient a bénéficié d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique et/ou d'un angioscanner cérébral avec scanner de perfusion pour déterminer s'il s'agissait d'un IC, d'une HIC, d'un AIT ou de mimics non AIT. Les patients ont été classés en fonction du diagnostic retenu par les médecins prenant part à la prise en charge selon les critères actualisés publiés par l'American Stroke Association en 2013 (107). Parmi les mimics, étaient considéré comme AIT ceux recevant de l'aspirine après élimination des diagnostics différentiels. Le groupe mimics non AIT constitue un groupe contrôle, indemne d'AVC. Un comité d'adjudication, composé de deux neurologues et de deux neuroréanimateurs, a examiné tous les dossiers dans un second temps afin de s'assurer de la bonne classification des patients.

### **III.4.d Pronostic**

Le devenir neurologique a été évalué grâce au score de Rankin modifié (mRS) avec entretien structuré et à l'indice de Barthel (**annexes 3 et 4**). Ces deux scores ont été réalisés lors d'un entretien téléphonique conduit par le même opérateur durant le sixième mois après l'inclusion. Une évolution favorable était définie par un mRS entre 0 et 2 ou un indice de Barthel supérieur à 60.

### **III.5 Analyse statistique**

Les données sont exprimées en médiane [interquartile : 25 % - 75 %]. Les données entre les 4 groupes ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis avec un risque  $\alpha$  à 5 %. Quand une différence significative était montrée, une analyse en comparant les groupes a été réalisée, en utilisant soit le test de Wilcoxon, soit le test du Chi<sup>2</sup>. Le test de Wilcoxon, a été utilisé pour les variables quantitatives discrètes et les variables continues lorsque les conditions d'utilisation du test t de Student n'étaient pas remplies. Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour les variables qualitatives quand chaque effectif était supérieur à 5. Si cette condition n'était pas vérifiée, le test exact de Fisher était utilisé. Pour les comparaisons 2 à 2, le risque  $\alpha$  était égal à 1,25 % car les tests post-hoc nécessitent une correction de Bonferroni pour le seuil de significativité, soit 5 % divisé par 4. Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS, version 9.4. Des courbes ROC ont été utilisées pour déterminer l'aire sous la courbe ainsi que le cut-off optimal pour les valeurs permettant de corréler les différents paramètres que sont la CRP, le NIHSS, le volume infarcté, le CT, le taux d'HDL, le taux de LDL, le taux de TG avec l'évolution à 6 mois. Les courbes ROC ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc (version 9.2, MedCalc Software, Ostend, Belgium).

## IV Résultats

### IV.1 Caractéristiques de la population étudiée

La cohorte RUSH comportait 132 patients inclus sur une période de 6 mois entre novembre 2017 et avril 2018, parmi eux 7 ont été exclus. La répartition des patients était : 64 (51,2 %) patients dans le groupe IC, 13 (10,4 %) patients dans le groupe HIC et 48 (38,4 %) patients dans le groupe mimics. Dans le groupe mimics, le diagnostic final d'AIT a été retenu chez 11 (8,8 %) patients. L'âge médian était de 66 ans [50 - 76] et 82 (65,6 %) des patients inclus étaient des hommes.

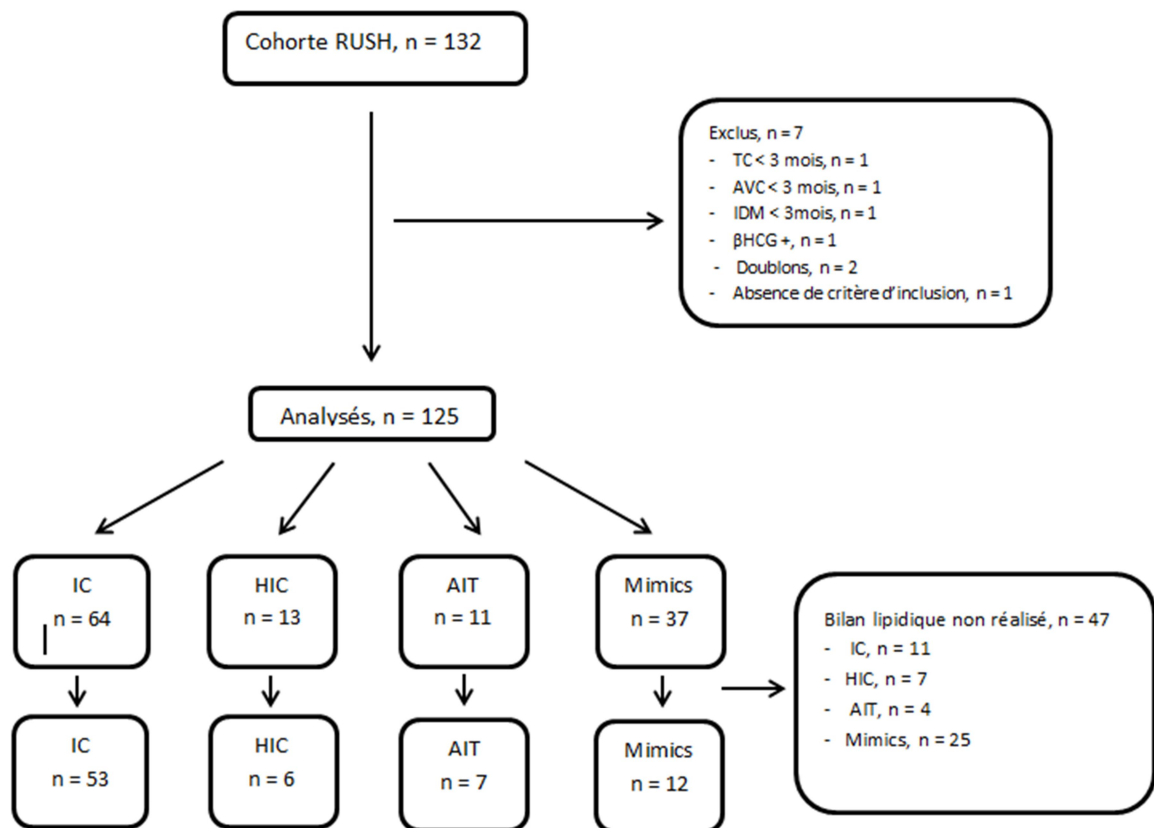


Figure 8. Diagramme de flux

Concernant le dosage des apolipoprotéines, 41 tubes parmi les 125 prélevés n'ont pu être analysés car les prélèvements étaient inexploitable ou hémolysés. Seuls 84 (67,2 %) patients ont donc pu bénéficier de ces dosages : 41 (64,1 %) patients dans le groupe IC, 9



(69,2 %) patients dans le groupe HIC, 7 (63,6 %) patients dans le groupe AIT et 27 (73,0 %) dans le groupe mimics non AIT.

Les caractéristiques détaillées de la population étudiée sont détaillées dans le **tableau 3**.

| Médiane [IQ 25 - 75 %]<br>n (%) | IC<br>n = 64  | HIC<br>n = 13 | AIT<br>n = 11 | Mimics non AIT<br>n = 37 |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------|
| Age en années                   | 70* [57 – 78] | 65 [54 – 76]  | 70 [61 – 77]  | 49* [37 – 66]            |
| Sexe masculin                   | 44 (68,8)     | 9 (69,2)      | 8 (72,7)      | 21 (56,8)                |
| Sexe féminin                    | 20 (31,3)     | 4 (30,8)      | 3 (27,3)      | 16 (43,2)                |
| HTA                             | 48 (75,0)     | 10 (76,9)     | 7 (63,6)      | 16 (43,2)                |
| Diabète                         | 24 (37,5)     | 7 (53,8)      | 4 (36,4)      | 9 (24,3)                 |
| <b>Antécédent</b>               |               |               |               |                          |
| - IC                            | 22 (34,4)     | 4 (30,8)      | 5 (45,5)      | 8 (21,6)                 |
| - HIC                           | 3 (4,7)       | 2 (15,4)      | 0 (0)         | 2 (5,4)                  |
| - IDM                           | 6 (9,4)       | 2 (15,4)      | 0 (0)         | 0 (0)                    |
| Tabagisme actif                 | 18 (28,1)     | 3 (23,1)      | 3 (27,3)      | 10 (27,0)                |
| Ethylisme chronique             | 11 (17,2)     | 4 (15,4)      | 0 (0)         | 5 (13,5)                 |

**Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des patients**

\*Différence significative entre deux groupes

- test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec  $p < 0,05$

- test de Wilcoxon entre les 2 groupes pour l'âge,  $p < 0,0125$  (correction de Bonferroni)

Les patients du groupe IC (n=64) étaient significativement plus âgés que ceux du groupe mimics (70 ans [57 – 78] vs 49 ans [37 – 66]  $p < 0,001$ ). Concernant les antécédents, l'HTA était plus souvent retrouvée dans les groupes IC, HIC et AIT que dans le groupe mimics, de manière non significative. Un antécédent de diabète était retrouvé chez 44 (35,2 %) patients. Parmi eux, 15 (34,1 %) n'étaient pas équilibrés (hémoglobine glyquée (HbA1c) > 7 %). Parmi les patients ne présentant pas d'antécédent de diabète, 6 (7,4 %) avaient une HbA1c supérieure à 6 %.

Dans le groupe IC, une origine athéromateuse a été confirmée chez presque la moitié des patients (46,8 %) tandis qu'une origine embolique a été retenue chez 17 (26,5 %) patients. Un antécédent de diabète était présent chez 24 (37,5 %) patients, l'HbA1c prélevée dans les 24 heures après l'admission était supérieure à 6 % chez 22 (34,4%) patients dont 6 (27,2 %) non diabétiques. Trente-quatre pour cent étaient traités par statines, 34 % par antidiabétiques oraux, 34 % par antiagrégants plaquettaires, 12,5 % par anticoagulants.

Parmi les patients du groupe AIT, 3 patients présentaient une HbA1c supérieure à 6 % dont 2 patients non diabétiques. Dans ce groupe, 45,5 % des patients étaient traités par statines, 18,2 % par antidiabétiques oraux, 36,4 % par antiagrégants plaquettaires et aucun par anticoagulants.

Concernant l'examen clinique à l'arrivée des patients aux urgences, les principales données sont résumées dans le **tableau 4**.

| Médiane [IQ 25 - 75 %] | IC<br>n = 64       | HIC<br>n = 13      | AIT<br>n = 11      | Mimics non AIT<br>n = 37 |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| CGS médiane            | 15<br>[13,5 – 15]  | 13*<br>[12 – 15]   | 15<br>[15 – 15]    | 15*<br>[15 – 15]         |
| NIHSS médian           | 6*<br>[3 – 14]     | 16‡<br>[6 – 20]    | 5<br>[2 – 6]       | 3*‡<br>[1 – 5]           |
| FC médiane,<br>Bpm     | 79<br>[65 – 90]    | 78<br>[69 – 86]    | 78<br>[68 – 85]    | 76<br>[70 – 85]          |
| PAS médiane, mmHg      | 158<br>[134 – 180] | 165<br>[145 – 188] | 165<br>[123 – 191] | 145<br>[136 – 170]       |
| PAD médiane, mmHg      | 87<br>[71 – 96]    | 91<br>[79 – 100]   | 80<br>[69 – 104]   | 84<br>[78 – 93]          |

**Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients à l'admission**

\*‡Différence significative entre deux groupes

- test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec  $p < 0,05$

- test de Wilcoxon pour les comparaisons 2 à 2,  $p < 0,0125$  (correction de Bonferroni)

Le groupe IC présente un score NIHSS médian significativement plus élevé que le groupe mimics non AIT (6 [3 – 14] vs 3 [1 – 5]  $p < 0,0002$ ).

Le groupe HIC était plus grave à la prise en charge initiale que le groupe mimics non AIT avec un score NIHSS médian significativement plus élevé (16 [6 – 20] vs 3 [1 – 5]  $p < 0,0002$ ) et un score de Glasgow significativement inférieur (13 [12 – 15] vs 15 [15 – 15]  $p < 0,003$ ).

Les principales données du bilan biologique de la population sont indiquées dans le **tableau 5**. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes.

| Médiane [IQ 25 - 75 %] | IC<br>(n = 64)        | HIC<br>(n = 13)       | AIT<br>(n = 11)     | Mimics non AIT<br>(n = 37) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| Globules blancs (g/l)  | 8,1<br>[6,3 – 10,4]   | 9,5<br>[7,5 – 11,1]   | 8,8<br>[6,6 – 10,1] | 8,2<br>[6,0 – 9,8]         |
| Hémoglobine (g/dl)     | 14,0<br>[12,9 – 15,4] | 13,6<br>[13,2 – 15,0] | 13,9<br>[13 – 14,8] | 14,2<br>[13,1 – 15,3]      |
| Plaquettes (g/l)       | 219<br>[179 – 265]    | 208<br>[175 – 241]    | 238<br>[222 – 267]  | 232<br>[188 – 274]         |
| TP (%)                 | 94<br>[87 – 100]      | 91<br>[87 – 98]       | 91<br>[86 – 98]     | 94<br>[89 – 100]           |
| TCA (secondes)         | 32<br>[29 – 34]       | 32<br>[30 – 33]       | 31<br>[29 – 37]     | 32<br>[30 – 34]            |
| Créatinine (μmol/l)    | 91<br>[76 – 112,5]    | 86<br>[81 – 117]      | 97<br>[78 – 109]    | 77<br>[70 – 94]            |
| CRP (mg/l)             | 3,5<br>[1,5 – 9,3]    | 1,6<br>[1,2 – 2,2]    | 4,2<br>[2,4 – 7,6]  | 1,9<br>[0,4 – 5,7]         |

**Tableau 5. Données biologiques des patients à l'admission**

## IV.2 Filière AVC : diagnostic et prise en charge

Au total, 78 (62,4 %) patients ont bénéficié d'une IRM à la phase aiguë dont 57 (45,6 %) en première intention. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission aux urgences est de 105 minutes [84 – 145] et le délai médian entre l'admission et la première imagerie est de 50 minutes [30 – 79]. La prise en charge selon les groupes est détaillée dans le **tableau 6**.

| Médiane [IQ 25 - 75 %]<br>n (%)   | IC<br>(n = 64)    | HIC<br>(n = 13)  | AIT<br>(n = 11)   | Mimics non AIT<br>(n = 37) |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Délai médian</b>               |                   |                  |                   |                            |
| - symptômes – admission<br>(min)  | 103<br>[88 – 143] | 78<br>[91 – 107] | 119<br>[64 – 154] | 120<br>[80 – 150]          |
| - admission – imagerie (min)      | 51<br>[30 – 81]   | 39<br>[32 – 95]  | 30<br>[23 – 38]   | 45<br>[30 – 73]            |
| IRM en 1 <sup>ère</sup> intention | 33 (51,6)         | 4 (30,8)         | 4 (36,4)          | 16 (43,2)                  |
| Hospitalisation en UNV            | 60 (93,8)         | 13 (100)         | 6 (54,5)          | 19 (51,4)                  |

**Tableau 6. Prise en charge dans la filière AVC selon l'étiologie de l'AVC**

Dans le groupe IC, 23 (35,9 %) patients ont bénéficié d'une TIV. Le délai médian entre les premiers symptômes et la TIV était de 165 minutes [150 – 200 min]. Parmi les 23 TIV

réalisées, 9 (39,1 %) l'ont été entre 3h et 4h30 après le début des symptômes. Parmi ces dernières, 3 ont été réalisées en présence de contre indication : un patient de plus de 80 ans, un patient aux antécédents de diabète et d'IC et un patient de plus de 80 ans traité par anticoagulants oraux. Une évolution défavorable a été observée dans les 3 cas (2 mRS à 4 et un décès). Le délai médian entre l'admission et la TIV était de 70 minutes [62 – 85 min] et 25 minutes [20 – 40 min] entre les premières images et la TIV.

Huit patients ont bénéficié d'une TM (12,5 %). Le délai médian entre l'admission et le début de la TM était de 213 minutes [195 – 248 min] et 55 minutes [43 – 63 min] entre le début de la TIV et la TM. Un patient a bénéficié d'une TM sans TIV préalable. Trente-sept patients (57,8 %) ont reçu un bolus d'aspirine. Un patient a été pris en charge chirurgicalement pour une craniectomie décompressive (1,6 %).

L'incidence de la survenue d'une TH dans notre cohorte est de 12,5 %. Parmi les 8 patients se compliquant de TH, 5 avaient été thrombolysés. Aucun ne présentait de contre indication à la thombolyse. Parmi les 23 patients thrombolysés, 5 (21,7 %) se sont compliqués de TH. Les caractéristiques et l'évolution des patients ayant présenté une TH sont décrites dans le **tableau 7**.

|              | NIHSS<br>avant TH | Taille IC<br>(cm <sup>3</sup> ) | Thérapeutique                                       | TH  | NIHSS<br>après<br>TH | Evolution  |
|--------------|-------------------|---------------------------------|---|---|----------------------|------------|
| <b>Cas 1</b> | 13                | 160                             | TIV   | Hématome 55cc                                   | 16                   | Décès J130 |
| <b>Cas 2</b> | 19                | 144                             | TIV   | Remaniements<br>hémorragiques                   | 17                   | Décès J130 |
| <b>Cas 3</b> | 10                | 12                              | Aspirine  | Minime  | 7                    | mRS 4 à M6 |
| <b>Cas 4</b> | 17                | 1,5                             | TIV + TM  | Minime  | 4                    | mRS 0 à M6 |
| <b>Cas 5</b> | 17                | 300                             | Aspirine +<br>craniectomie                          | Minime  | 20                   | Décès J88  |
| <b>Cas 6</b> | 3                 | 0,2                             | Aspirine + plavix<br>HBPM crative J2<br>Apixaban J5 | Hématome 13mm<br>découvert J15                  | 5                    | mRS 0 à M6 |
| <b>Cas 7</b> | 4                 | 1                               | TIV   | Hématome +<br>hémorragie intra<br>ventriculaire | CGS 5*               | Décès J6   |
| <b>Cas 8</b> | 16                | 30                              | TIV   | Hématome 10cc<br>découvert J14                  | 16                   | Décès J30  |

**Tableau 7. Caractéristiques et évolution des TH dans le groupe IC**

*\*NIHSS non cotable*

### IV.3 Profil lipidique

Un bilan lipidique a été réalisé chez 53 (82,8 %) patients du groupe IC, 6 (46,2 %) patients du groupe HIC, 7 (63,6 %) patients du groupe AIT et 12 (32,4 %) patients du groupe mimics non AIT.

| Médiane [IQ 25 - 75 %]       | IC<br>(n = 53)           | HIC<br>(n = 6)         | AIT<br>(n = 7)         | Mimics non AIT<br>(n = 12) |
|------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
| TG plasmatique,<br>mmol/l    | 1,10<br>[0,90 – 1,68]    | 1,11<br>[0,98 – 1,26]  | 1,00<br>[0,95 – 1,68]  | 1,08<br>[0,88 – 1,27]      |
| CT plasmatique,<br>mmol/l    | 4,25<br>[3,39 – 4,90]    | 4,27<br>[4,09 – 4,53]  | 3,75<br>[3,49 – 4,57]  | 4,21<br>[4,05 – 4,45]      |
| HDL-C plasmatique,<br>mmol/l | 1,24*‡‡<br>[0,88 – 1,59] | 1,06*<br>[1,02 – 1,11] | 0,89‡<br>[0,82 – 1,07] | 1,52‡<br>[1,04 – 1,70]     |
| LDL-C plasmatique,<br>mmol/l | 2,46<br>[1,75 – 2,93]    | 2,63<br>[2,53 – 2,96]  | 2,45<br>[2,11 – 2,91]  | 2,35<br>[2,08 – 2,80]      |
| CT / HDL-C                   | 3,54<br>[2,65 – 4,49]    | 3,97<br>[3,45 – 4,24]  | 4,27<br>[4,34 – 4,44]  | 4,21<br>[4,05 – 4,45]      |
| TG / HDL-C                   | 0,86<br>[0,60 – 1,43]    | 0,94<br>[0,77 – 1,10]  | 1,14<br>[0,95 – 1,91]  | 0,70<br>[0,60 – 1,22]      |

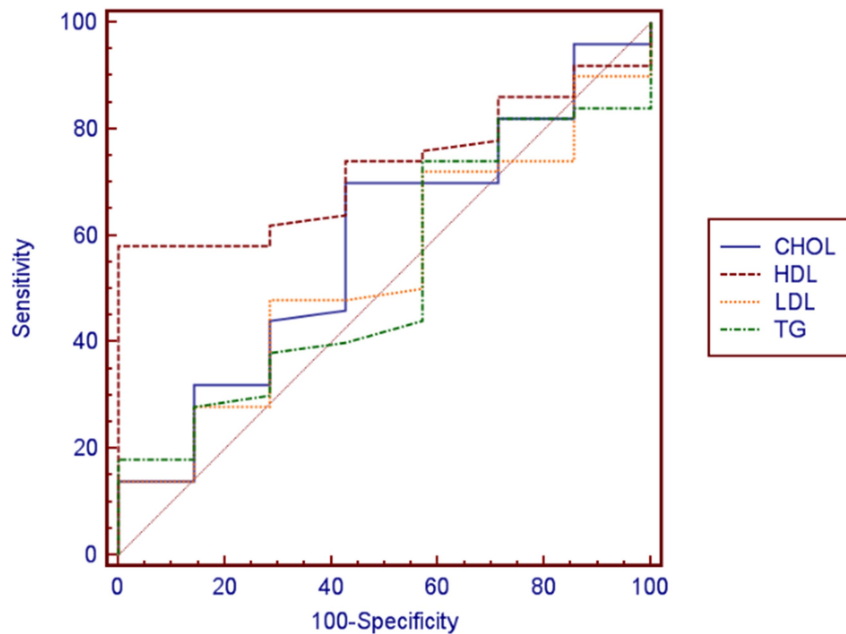
**Tableau 8. Bilan lipidique par groupe réalisé dans les 24h post AVC**

\*‡‡Différence significative entre deux groupes

- test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec  $p < 0,05$

- test de Wilcoxon pour la comparaison des groupes 2 à 2,  $p < 0,0125$  (correction de Bonferroni)

Les taux de CT, TG, HDL-C et LDL-C ainsi que les ratios CT / HDL-C et TG / HDL-C réalisés durant les 24 heures post admission sont répertoriés dans le **tableau 8**. Le taux de HDL-C était significativement plus élevé dans le groupe IC comparé au groupe HIC ( $p < 0,001$ ) et AIT ( $p < 0,001$ ) et significativement plus faible comparé au groupe mimics non AIT ( $p < 0,001$ ). Pour évaluer le pouvoir discriminant des TG, CT, HDL-C et LDL-C entre les groupes IC et AIT, nous avons réalisé des courbes ROC avec calcul des aires sous la courbe. Le meilleur facteur discriminant était le taux plasmatique de HDL-C avec une aire sous la courbe  $ROC_{AUC}$  à 0,73 (IC 95% 0,59 – 0,84). Les différentes courbes ROC sont représentées dans la **figure 9**.



**Figure 9. Pouvoir discriminant du bilan lipidique entre IC et AIT, courbe ROC**

*CT*  $ROC_{AUC} 0,58$  (IC 95 % 0,45 – 0,71)

*HDL*  $ROC_{AUC} 0,73$  (IC 95 % 0,59 – 0,84)

*LDL*  $ROC_{AUC} 0,54$  (IC 95 % 0,40 – 0,67)

*TG*  $ROC_{AUC} 0,53$  (IC 95 % 0,39 – 0,66)

Parmi les 78 patients ayant eu un bilan lipidique, 26 (33,3 %) étaient traités par statine. Le taux de HDL-C n'était pas significativement différent entre les patients traités ou non par statine, respectivement 1,03 mmol/l [0,87 – 1,49] versus 1,24 mmol/l [0,99 – 1,59] ( $p = 0,17$ ). Le taux de LDL-C était significativement plus faible chez les patients traités par statine (1,54 mmol/l [1,10 – 2,78] versus 2,60 mmol/l [2,22 – 3,04],  $p = 0,003$ ). Le bilan lipidique par groupe selon le traitement par statine ou non est détaillé dans le **tableau 9**. Le taux de HDL-C selon le traitement par statine ou non était significativement différent dans le groupe mimics non AIT, avec un taux plus élevé chez les patients sous statine (2,48 mmol/l [2,35 – 2,62] versus 1,34 mmol/l [1,02 – 1,57] ;  $p = 0,04$ ). Aucune différence n'était retrouvée dans les autres groupes. Concernant le LDL-C, il était significativement plus faible chez les patients traités par statine dans les groupes IC (1,67 mmol/l [1,17 – 2,75] versus 2,59 mmol/l [2,20 – 3,28] ;  $p = 0,017$ ) et mimics non AIT (1,05 mmol/l [1,03 – 1,07] versus 2,49 mmol/l [2,15 – 2,98] ;  $p = 0,04$ ).

| Médiane [IQ 25 - 75 %] | HDL-C, mmol/l       | LDL-C, mmol/l       |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>IC</b>              |                     |                     |
| - Avec statine         | 1,01 [0,84 – 1,46]  | 1,67* [1,17 – 2,75] |
| - Sans statine         | 1,30 [0,96 – 1,65]  | 2,59* [2,20 – 3,28] |
| <b>HIC</b>             |                     |                     |
| - Avec statine         | 1,02 [1,00 – 1,03]  | 1,87 [1,28 – 2,47]  |
| - Sans statine         | 1,10 [1,08 – 1,20]  | 2,63 [2,62 – 2,93]  |
| <b>AIT</b>             |                     |                     |
| - Avec statine         | 0,87 [0,82 – 1,01]  | 2,39 [1,80 – 3,22]  |
| - Sans statine         | 0,95 [0,85 – 1,04]  | 2,67 [2,30 – 2,90]  |
| <b>Mimics non AIT</b>  |                     |                     |
| - Avec statine         | 2,48* [2,35 – 2,62] | 1,05‡ [1,03 – 1,07] |
| - Sans statine         | 1,34* [1,02 – 1,57] | 2,49‡ [2,15 – 2,98] |

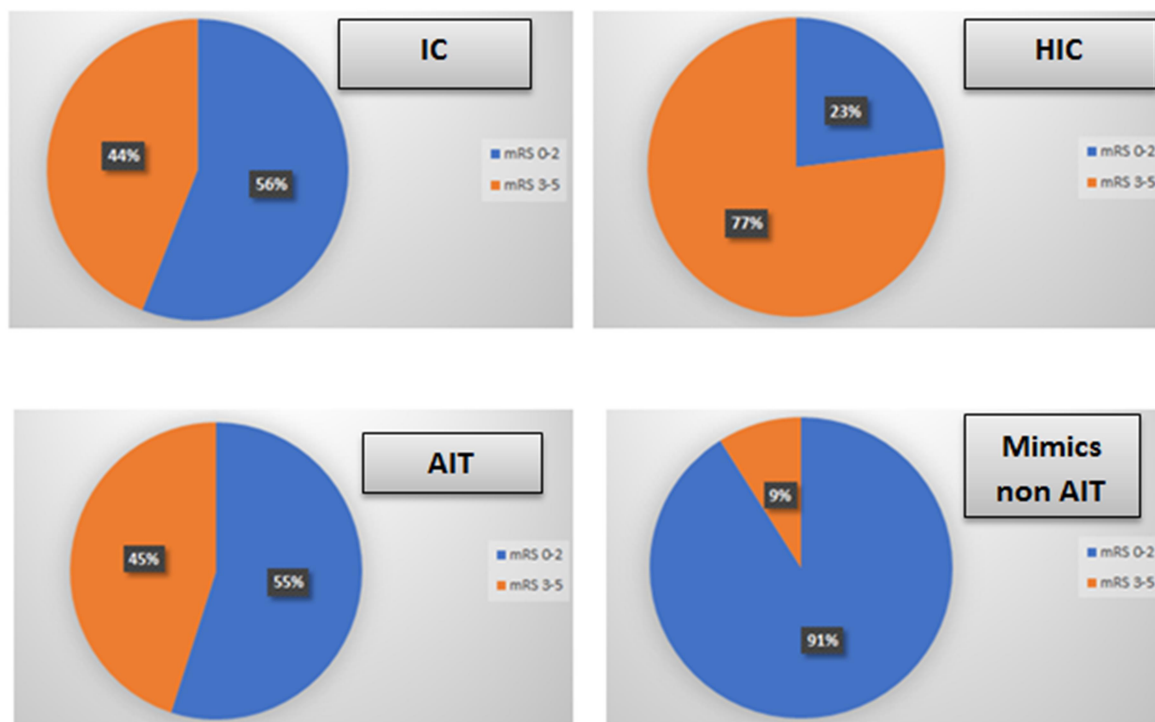
**Tableau 9. Profil lipidique par groupe selon le traitement par statine.**

\* ‡ Différence significative entre deux groupes  
- test de Wilcoxon entre les 2 groupes avec  $p < 0,05$

#### IV.4 Evolution

L'évolution à 6 mois dans chaque groupe est représentée dans la **figure 10**.





**Figure 10. Evolution à 6 mois par groupe**

Dans le groupe IC, une évolution favorable a été observée chez 37 (57,8 %) patients. Parmi eux, 16 (25 %) étaient asymptomatiques à 6 mois (mRS = 0) et 26 (40 %) étaient autonomes (mRS = 0 ou 1). Parmi les évolutions défavorables, 2 (3,1 %) patients avaient un score mRS à 3, 8 (12,5 %) patients avaient un score mRS à 4 et 3 (4,7 %) patients un score mRS à 5. Quatorzes (21,9 %) patients étaient décédés à 6 mois. Selon l'indice de Barthel, une évolution favorable était retrouvée chez 40 (62,5 %) patients.

Dans le groupe HIC, 10 (76,9 %) patients ont une évolution défavorable à 6 mois parmi lesquels 4 (30,8 %) sont décédés. Tous les décès sont survenus au cours du premier mois.

Dans le groupe AIT, 2 (18,2 %) patients ont présentés un IC durant le mois suivant. Un patient était décédé à 6 mois, de cause non cardiovasculaire.

Aucun patient du groupe mimics non AIT n'a présenté d'AVC dans les 6 mois qui ont suivi.

Les valeurs du bilan lipidique en fonction de l'évolution neurologique dans le groupe IC sont représentées dans le **tableau 10**.

| Médiane [IQ 25 – 75 %]           | IC                    |                       |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                  | Evolution à 6 mois    |                       |
|                                  | mRS 0-2 (n = 32)      | mRS >2 (n = 21)       |
| TG plasmatique, mmol/l           | 1,18<br>[0,90 - 0,65] | 1,07<br>[0,90 - 1,27] |
| CT plasmatique, mmol/l           | 4,3<br>[3,25 - 5,09]  | 4,09<br>[3,86 - 4,64] |
| HDL-C plasmatique, mmol/l        | 1,24<br>[0,85 - 1,58] | 1,24<br>[0,91 - 1,61] |
| LDL-C plasmatique, mmol/l        | 2,34<br>[1,45 - 3,29] | 2,52<br>[1,91 - 2,88] |
| CT / HDL-C                       | 3,6 [2,6 – 4,2]       | 3,3 [2,7 – 4,6]       |
| TG / HDL-C                       | 0,90<br>[0,59 – 1,67] | 0,76<br>[0,66 – 1,03] |
| CRP, mg/l                        | 3,4 [1,4 – 7,4]       | 3,8 [2,0 – 10,5]      |
| NIHSS                            | 4 [2 - 7]*            | 14 [8 - 20]*          |
| Volume de l'AVC, cm <sup>3</sup> | 1 [0,2 – 188]*        | 17 [5 - 152]*         |
| Age, années                      | 64*<br>[54 - 73]      | 79*<br>[68 - 83]      |

**Tableau 10. Caractéristiques du groupe IC selon l'évolution neurologique.**

\*Différence significative entre deux groupes

- test de Wilcoxon entre les 2 groupes avec  $p < 0,05$

Dans le groupe IC, les taux de CT, TG, HDL-C et LDL-C ainsi que les ratios CT / HDL-C et TG / HDL-C n'étaient pas significativement différents selon l'évolution favorable ou non. Le score NIHSS était associé à l'évolution à 6 mois dans le groupe IC ( $p < 0,0001$ ). Le volume infarcté était également associé à l'évolution neurologique à 6 mois ( $p < 0,001$ ). Les patients évoluant favorablement étaient significativement plus jeunes ( $p < 0,0001$ ).

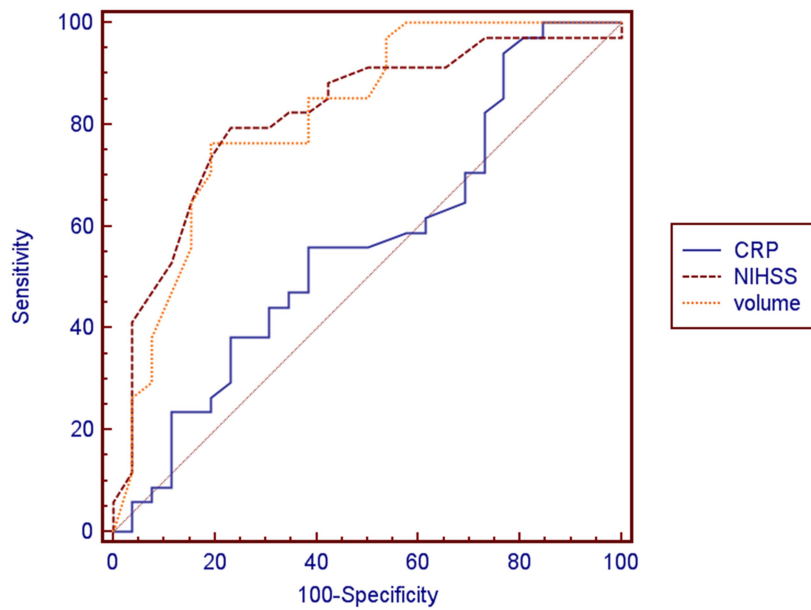
Pour évaluer la valeur pronostique des TG, CT, HDL-C, LDL-C nous avons réalisé des courbes ROC avec calcul des aires sous la courbe concernant l'évolution à 6 mois. Le meilleur facteur prédictif parmi le bilan lipidique était le taux plasmatique de TG avec une aire sous la courbe  $ROC_{AUC}$  à 0,56 (IC 95% 0,40 – 0,71).

Parmi les autres critères, les meilleures valeurs prédictives étaient obtenues avec le score NIHSS :  $ROC_{AUC}$  à 0,82 (IC 95% 0,70 – 0,91) et le volume infarcté :  $ROC_{AUC}$  à 0,82 (IC 95% 0,70 –

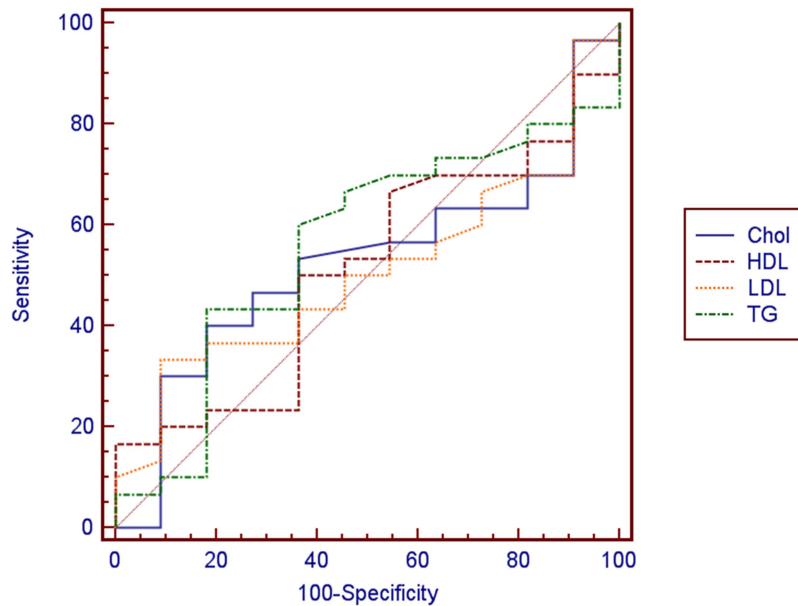
0,90). Le cut-off idéal pour le score NIHSS est une valeur de 7 avec une sensibilité de 80 % (IC 95 % 63 - 92) et une spécificité de 78 % (IC 95 % 58 - 91). Le cut-off idéal pour le volume infarcté est une valeur de 3,4 cm<sup>3</sup> avec une sensibilité de 76 % (IC 95 % 59 - 89) et une spécificité de 81 % (IC 95 % 61 - 93).

Les différents résultats sont présentés dans la **figure 11**.

A)



B)



**Figure 11. Courbes ROC des principaux facteurs pronostics d'évolution à 6 mois**

(A) Courbes ROC pour le score NIHSS, le volme infarci et la CRP

NIHSS  $ROC_{AUC} 0,82$  (IC 95% 0,70 – 0,91), cut off idéal = 7 ; Se 80 % ( IC 95 % 63 - 92), Sp 78 % (IC 95 % 58 - 91).

Volume infarci  $ROC_{AUC} 0,82$  (IC 95% 0,70 – 0,90), cut off idéal 3,4 cm<sup>3</sup> ; Se 76 % (IC 95 % 59 - 89), Sp 81 % (IC 95 % 61 - 93).

CRP  $ROC_{AUC} 0,57$  (IC 95 % 0,43 – 0,69).

(B) Courbes ROC du bilan lipidique

CT  $ROC_{AUC} 0,52$  (IC 95 % 0,36 – 0,68)

HDL  $ROC_{AUC} 0,51$  (IC 95 % 0,35 – 0,67)

LDL  $ROC_{AUC} 0,51$  (IC 95 % 0,35 – 0,67)

TG  $ROC_{AUC} 0,56$  (IC 95 % 0,40 – 0,71)

## IV.5 Apolipoprotéines

La composition en apolipoprotéines des lipoprotéines dans les différents groupes est détaillée dans le **tableau 11**.

| Médiane [IQ 25 – 75 %] | IC<br>n = 41             | HIC<br>n = 9             | AIT<br>n = 7             | Mimics non AIT<br>n = 27 |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Apo(a) (nmol/L)</b> | 74,1<br>[38,4 – 105,3]   | 100,9<br>[72,3 – 121,6]  | 158,8<br>[48,4 – 161,8]  | 69,9<br>[33,1 – 101,3]   |
| <b>ApoA-1 (mg/dl)</b>  | 138,4<br>[109,2 – 184,2] | 172,8<br>[127,4 – 271,4] | 140,9<br>[120,2 – 168,2] | 163,5<br>[144,8 – 190,8] |
| <b>ApoA-2 (mg/dl)</b>  | 83,5<br>[53,4 – 128,2]   | 80,8<br>[53,3 – 111,5]   | 82,3<br>[74,9 – 88,6]    | 94,8<br>[60,5 – 118,1]   |
| <b>ApoA-4 (mg/dl)</b>  | 14,5<br>[10,7 – 22,4]    | 15,3<br>[12,6 – 20,6]    | 23,0<br>[8,3 – 31,8]     | 20,9<br>[13,5 – 25,9]    |
| <b>ApoB100 (mg/dl)</b> | 84,2<br>[61,6 – 113,5]   | 74,5<br>[65,1 – 110,8]   | 85,1<br>[72,9 – 90,2]    | 85,4<br>[44,7 – 107,5]   |
| <b>ApoC-1 (mg/dl)</b>  | 0,4<br>[0,3 – 0,8]       | 0,4<br>[0,2 – 0,6]       | 0,5<br>[0,4 – 0,7]       | 0,5<br>[0,3 – 0,7]       |
| <b>ApoC-2 (mg/dl)</b>  | 2,1<br>[1,4 – 2,7]       | 2,0<br>[1,3 – 0,6]       | 2,6<br>[2,0 – 3,8]       | 1,8<br>[1,3 – 2,6]       |
| <b>ApoC-3 (mg/dl)</b>  | 1,8<br>[1,3 – 2,7]       | 1,6<br>[1,6 – 2,8]       | 2,2<br>[1,4 – 2,9]       | 1,7<br>[1,4 – 2,3]       |
| <b>ApoD (mg/dl)</b>    | 4,1<br>[3,3 – 5,4]       | 5,7<br>[3,9 – 6,0]       | 4,2<br>[3,4 – 4,3]       | 4,5<br>[3,9 – 6,0]       |
| <b>ApoE (mg/dl)</b>    | 7,4<br>[5,6 – 9,1]       | 7,2<br>[6,0 – 10,1]      | 7,3<br>[5,8 – 7,5]       | 6,7<br>[5,5 – 8,6]       |
| <b>ApoH (mg/dl)</b>    | 14,6<br>[11,0 – 21,0]    | 17,4<br>[11,1 – 19,1]    | 14,6<br>[14,5 – 18,0]    | 14,3<br>[11,1 – 16,1]    |
| <b>ApoM (mg/dl)</b>    | 2,7<br>[2,1 – 3,7]       | 2,9<br>[2,5 – 4,5]       | 2,7<br>[2,3 – 2,9]       | 3,4<br>[2,3 – 4,8]       |
| <b>ApoB / ApoA-I</b>   | 0,61<br>[0,45 – 0,74]    | 0,56<br>[0,30 – 0,67]    | 0,62<br>[0,42 – 0,64]    | 0,49<br>[0,32 – 0,69]    |
| <b>LCAT (µg/ml)</b>    | 4,1<br>[3,3 – 5,0]       | 4,5<br>[3,8 – 4,8]       | 4,5<br>[3,6 – 4,5]       | 4,2<br>[3,8 – 5,0]       |
| <b>PCSK9 (ng/ml)</b>   | 240,0<br>[179,0 – 418,0] | 390,3<br>[140,2 – 709,8] | 169,0<br>[157,0 – 508,7] | 303,4<br>[196,8 – 540,7] |

**Tableau 11. Constitution des lipoprotéines selon les groupes.**

Aucune différence significative n'était retrouvée sur la composition plasmatique en apolipoprotéines entre les 4 groupes. Le ratio apoB / apoA-1 est plus élevé dans le groupe IC versus mimics non AIT mais de manière non significative.

La composition en apolipoprotéines selon l'évolution neurologique à 6 mois est détaillée dans le **tableau 12**.

| Médiane [IQ 25 – 75 %] | IC                    |                       |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                        | Evolution à 6 mois    |                       |
|                        | mRS 0-2 (n = 32)      | mRS >2 (n = 21)       |
| Apo(a), nmol/L         | 48,4 [33,8 – 89,9]    | 86,7 [67,3 – 132,9]   |
| ApoA-1, mg/dl          | 138,3 [113,3 – 174,5] | 135,9 [109,1 – 181,1] |
| ApoA-2, mg/dl          | 74,2 [53,1 – 104,5]   | 85,7 [46,7 – 123,1]   |
| ApoA-4, mg/dl          | 14,7 [13,6 – 18,6]    | 14,5 [10,5 – 27,0]    |
| ApoB100, mg/dl         | 84,2 [63,5 – 104,8]   | 73,9 [66,6 – 108,7]   |
| ApoC-1, mg/dl          | 0,4 [0, - 1,0]        | 0,4 [0,3 – 0,7]       |
| ApoC-2, mg/dl          | 1,8 [1,4 – 3,5]       | 2,2 [1,7 – 2,4]       |
| ApoC-3, mg/dl          | 1,8 [1,2 – 2,5]       | 1,9 [1,5 – 2,7]       |
| ApoD, mg/dl            | 4,4 [3,6 – 4,9]       | 5,0 [4,1 – 5,5]       |
| ApoE, mg/dl            | 7,1 [5,6 – 8,7]       | 7,7 [6,2 – 8,5]       |
| ApoH, mg/dl            | 14,5 [12,3 – 20,4]    | 14,8 [10,0 – 20,0]    |
| ApoM, mg/dl            | 2,9 [2,3 – 3,6]       | 2,5 [2,1 – 3,7]       |
| ApoB / ApoA-I          | 0,64 [0,46 – 0,76]    | 0,60 [0,44 – 0,70]    |
| LCAT, µg/ml            | 4,2 [3,4 – 5,0]       | 3,9 [3,3 – 4,5]       |
| PCSK9, ng/ml           | 194,6 [175,6 – 357,4] | 296,8 [221,8 – 388,7] |

**Tableau 12. Constitution des lipoprotéines selon l'évolution dans le groupe IC.**

Parmi les IC, le taux de PCSK9 était plus bas dans le groupe évoluant favorablement mais de manière non significative. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les apolipoprotéines et l'évolution au long cours. De même le ratio apoB/apoA-1 n'était pas significativement différent selon l'évolution.

## V Discussion

### V.1 Cohorte Rush

Notre cohorte d'IC réunionnaise est plus jeune ( $68,1 \pm 14,4$  ans) que la cohorte nationale ( $74,3 \pm 14,6$  ans) (65). Cela est un résultat qui semblait attendu. En effet, 7,5 % de la population réunionnaise est atteinte par des maladies cardiovasculaires. Ce taux est plus élevé qu'en métropole où il varie de 1,6 à 7,7 % selon les régions (6). De plus, l'espérance de vie à la Réunion est plus basse qu'en métropole autant chez les hommes 77,3 vs 79,3 ans que chez les femmes 83,8 vs 85,3 ans (108). La population réunionnaise est exposée aux maladies cardiovasculaires et plus particulièrement aux AVC plus tôt que la population française générale.

Parmi les 125 patients entrant dans la filière AVC, 78 (62,4 %) ont bénéficié d'une IRM à la phase aiguë de la prise en charge, 84 (67,2 %) d'un scanner et 34 (27,2 %) ont eu les 2 types d'imagerie. En France, le pourcentage de recours à l'IRM en première intention a augmenté de 16 points entre 2011 et 2016 (respectivement 18,1 % et 33,8 %) (65). Dans notre CHU, le recours à l'IRM est possible 24 heures sur 24, ce qui peut expliquer ce taux particulièrement élevé. Dans notre cohorte, il est souvent réalisé les 2 types d'imagerie. L'IRM complète le scanner le plus souvent quand ce dernier est normal lors d'une prise en charge très précoce. Dans certains cas, l'IRM complète également le scanner avant thrombectomie sans pour autant engendrer de retard de prise en charge : les délais de prise en charge sont similaires voire meilleurs que ceux de la cohorte nationale (65). En effet, le délai médian d'arrivée à l'hôpital après apparition des symptômes dans notre cohorte est de 105 minutes versus 187 minutes dans la cohorte nationale en 2016. Ceci peut s'expliquer par l'efficacité des différentes campagnes d'informations sur l'AVC mises en place entre 2016 et 2018. Le délai médian entre admission à l'hôpital et la réalisation des premières images est de 50 minutes versus 102 minutes dans la cohorte nationale. Ce délai reste néanmoins supérieur aux 20 minutes préconisées par l'AHA dans ses recommandations publiées en 2018.

Dans cette étude, 24 patients ont bénéficié d'une TIV (37,5 %). En France, le taux de TIV a augmenté entre 2011 et 2016, pour atteindre 14,3 % en 2016 (65). Nous pouvons expliquer ces taux élevés de différentes manières. Premièrement, les patients arrivent rapidement après les premiers symptômes, ainsi le taux de patients éligibles est plus

important. De plus, les centres dans lesquels la cohorte a été étudiée (CHU Sud Réunion et CHU Nord Réunion) ont un accès à l'imagerie et aux avis spécialisés 24 heures sur 24. Le délai médian entre les premiers symptômes et la TIV était de 70 minutes. Le délai entre les premières images et la TIV était de 25 minutes. Ces délais sont semblables aux délais de la cohorte nationale (65).

Dans notre étude, 12,5 % des patients ont bénéficié d'une TM. Lors de la dernière campagne épidémiologique française de 2016, 4 % des patients bénéficiaient d'une TM. Ceci est probablement dû à l'intérêt croissant pour cette technique depuis les études parues en 2015. Surtout, 75 % des patients ont été inclus dans un centre ayant un plateau technique de neuroradiologie interventionnelle. Au CHU de la Réunion, un accès à la thrombectomie est favorisé et protocolisé permettant de rester dans le délai opérationnel des 6 heures.

Dans notre cohorte, l'incidence de TH était de 12,5 %, associée à un taux de mortalité à 30 jours de 25 % et à une évolution défavorable à 6 mois de 75 %. Notre taux de TH post-TIV est de 20,8 %. Or, dans les principales études récentes, le taux de TH varie entre 0,2 % et 3,5 % (10). Dans une méta-analyse de 2012, le taux moyen de TH symptomatiques post-TIV était évalué à 5,6 % et la mortalité moyenne à 14,7 % (11). Ces complications sont probablement corrélées à notre taux plus important de TIV. De plus, notre cohorte réunionnaise a une prévalence du diabète plus importante avec un tiers des patients non équilibrés. Le diabète est connu pour aggraver les lésions de reperfusion et donc favoriser les TH (109). Le taux d'hospitalisation en UNV dans notre cohorte d'IC est de 96 %. Ce taux était de 59,7 % dans la cohorte nationale en 2016 (65). La différence s'explique essentiellement par le fait qu'au sein de notre CHU, les 2 sites d'inclusion sont dotés d'UNV.

Dans le groupe IC, une évolution favorable, définie par un mRS entre 0 et 2 à 6 mois, était retrouvée chez 56 % des patients. Ce taux est similaire à ceux rapportés dans les principales données de la littérature, (56 % vs 46 %). A l'inverse, la mortalité dans notre cohorte était de 21,9 % à 6 mois, soit le double de celle retrouvée dans la cohorte nationale. En effet en France en 2014, 78633 patients ont été hospitalisés pour IC. Parmi eux, 7125 sont décédés. Cela correspond à une létalité hospitalière standardisée sur l'âge de 9,1 % (3). Cependant le score NIHSS de la cohorte nationale n'était pas renseigné et il est donc difficile de comparer la gravité initiale des patients à ceux de notre population. Les embols d'origine cardiaque sont responsables d'environ 15 % des IC (110) et sont associés à une mortalité plus élevée



avec un taux de survie à 2 ans de 55 % (IC 95% 0,47 – 0,63) versus 85% (IV 95% 0,79 – 0,92) dans les IC par obstruction d'une petite artère (111). Dans notre cohorte, une origine cardio embolique a été retenue dans 26,5 % des cas, pouvant expliquer cette différence de mortalité. D'autre part, notre taux de TH est plus élevé que la moyenne nationale avec un taux de mortalité plus important chez ces patients.

Dans notre cohorte, nous avons 38,4 % de patients dans le groupe mimics. Dans la littérature, on retrouve une proportion de 20 à 30 % de ces patients entrant dans la filière AVC au niveau pré-hospitalier (9). De façon intéressante, 68 % des patients du groupe mimics ont été hospitalisés et tous ont bénéficié d'une imagerie (28 patients ont eu une IRM et 10 patients ont eu les 2 imageries). Sur les 48 patients du groupe mimics, 11 diagnostics d'AIT ont été retenus. Parmi les patients du groupe AIT, 2 ont présenté un IC dans le mois suivant leur premier épisode neurologique, soit 18,2 %. Certaines études ont révélé des taux importants de mimics, jusqu'à 14,5 %, chez les patients traités par TIV (112). Dans notre cohorte, aucun patient du groupe mimics n'a été thrombolysé. Ceci suggère une rationalisation efficiente de l'utilisation de la TIV dans notre CHU.

## **V.2 HDL-C : quantité et qualité**

Dans notre étude, le taux de HDL-C était, de manière surprenante, significativement plus élevé dans le groupe IC comparé au groupe HIC ( $p < 0,001$ ) et AIT ( $p < 0,001$ ). Le taux de HDL-C était par contre significativement plus faible dans le groupe IC comparé au groupe mimics non AIT ( $p < 0,001$ ), qui représente un groupe contrôle puisqu'indemne de toute pathologie neurovasculaire. Plusieurs études ont mis en évidence une association inverse entre le taux de HDL-C et la survenue des maladies cardio vasculaires (113,114). Cependant, la relation spécifique entre HDL-C et IC est bien plus complexe et les résultats des différentes études sont contradictoires. En effet une revue de la littérature réalisée en 2008 et comprenant 10 études prospectives retrouvait une diminution du risque d'IC de 11 à 15% pour chaque augmentation de 10 mg/dL de HDL-C (115) alors que d'autres études n'ont retrouvé aucune relation (116,117) voir même une augmentation du risque (118). Dans notre étude, les patients traités par statine n'avaient pas de diminution significative du HDL-C comparé aux patients non traités ( $p = 0,17$ ) mais avaient des taux de LDL-C significativement inférieurs (1,54 mmol/l [1,10 – 2,78] versus 2,60 mmol/l [2,22 – 3,04],  $p = 0,003$ ). Des preuves récentes montrent l'absence de bénéfice des médicaments visant à augmenter le taux de HDL-C dans

la prévention du risque d'IC (119). Cela suggère que la relation entre HDL-C et maladie neurovasculaire est liée au rôle fonctionnel des différents sous-types de HDL-C plutôt qu'à la quantité de HDL-C.

En 2016, Ortiz-Munoz et al. retrouvaient une proportion plus importante de grosses HDL et un taux plus bas d'apoA-1 et de PON1 dans la population présentant un IC comparé à un groupe contrôle (87). Or les activités anti inflammatoire et anti oxydante des HDL sont, semble-t-il, liées aux petites HDL (120). A l'inverse, d'autres études ont montré une augmentation de la quantité de petites HDL chez les patients présentant un IC (121,122). Les sous fractions de HDL sont en effet hétérogènes en termes de taille, de densité et de composants (protéines et lipides). Ce sont ces différents lipides et protéines qui vont exercer les différentes propriétés des HDL. Lapergue *et al.* ont démontré dans un modèle d'IC chez le rat, qu'une injection intra veineuse d'HDL fonctionnelles diminuait la mortalité et réduisait la taille et les TH induites par le rt-PA (123). Une étude récente chez l'Homme (124) a montré une augmentation du stress oxydatif dans les HDL provenant de patients ayant un IC associé avec une diminution de l'enzyme anti oxydante PON1. Les auteurs suggéraient que dans des conditions inflammatoires et de stress oxydatif les HDL devenaient dysfonctionnelles. Les résultats de notre étude vont également dans ce sens et montrent que le dosage du bilan lipidique habituel comprenant CT, TG, HDL-C et LDL-C n'est pas discriminant entre les différents groupe d'AVC (IC, AIT, HIC) ni avec le groupe contrôle (mimics non AIT). Il serait utile, pour la prévention secondaire, de trouver des marqueurs de fonctionnalité des HDL plutôt qu'un simple dosage quantitatif.

Il faut cependant noter que le taux plus élevé de HDL-C dans le groupe IC versus HIC ainsi que l'absence de différence entre TG, CT, HDL-C et LDL-C entre les groupes IC et mimics non AIT peuvent être expliqués par la faible proportion d'IC d'origine athéromateuse (46,8 %) dans notre cohorte. En effet la plupart des études s'intéressant au profil lipidique dans les IC incluait des IC d'origine athéromateuse seule.

### **V.3 Evaluation du pronostic neurologique à 6 mois**

Dans notre étude, aucune différence significative de bilan lipidique n'a été retrouvée dans le groupe IC selon l'évolution favorable ou non. Là encore, les résultats de la littérature sont

contradictoires. Une méta analyse publiée en 2019 montre une association entre les TG et la mortalité (OR = 0,65, IC 95 % = 0,43 – 0,98, p = 0,028) mais, comme dans notre étude, aucune relation significative entre CT, LDL-C, HDL-C et le devenir après un IC (125). En 2013, l'équipe de Yeh retrouvait une association entre faible taux de HDL-C à l'admission, sévérité initiale et évolution défavorable dans une population d'IC d'origine athéromateuse (126). L'équipe de Deng retrouve également que le ratio TG/HDL-C est un facteur pronostique de survie à 3 mois d'un IC et même un facteur d'excellent pronostic (score de Rankin modifié 0 ou 1) pour un cut off > 0.87 (127,128). Parmi les IC de notre étude, le ratio TG/HDL-C est effectivement plus élevé dans le groupe évoluant favorablement (0.90 vs 0.76) mais de manière non significative. En 2017, Chen *et al.* retrouvaient des résultats similaires mais avec des ratios très différents. En effet, ils montraient une association avec l'évolution favorable à 3 mois pour des ratios TG/HDL-C > 3.37 et CT/HDL-C > 4.09 (129). Une autre étude en 2018 retrouvait une association entre taux bas de LDL-C et CRP élevée avec la mortalité et le mauvais pronostic à 1 an (130). Cette association n'a pas été retrouvée dans notre cohorte. Comme nous l'avons déjà suggéré plus haut pour le diagnostic, il semblerait que la fonctionnalité des HDL-C soit également plus importante que leur quantité pour évaluer le pronostic neurologique au long cours. Cela semble cohérent au vu des propriétés protectrices et régénératrices qui leur sont attribuées.

Les principaux facteurs prédictifs de mortalité retrouvés dans les études sont la présence d'un coma initial (131), l'âge, l'hyperglycémie à l'admission (132) et l'hyperthermie (133). Une évolution défavorable peut également être suspectée devant la présence d'un volume infarcté supérieur à 145 cm<sup>3</sup> en IRM de diffusion durant les premières 24 heures (134). La localisation de l'occlusion dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne est également prédictive d'évolution défavorable à 3 mois (135) . Dans notre étude, le score NIHSS et le volume infarcté étaient significativement associés au pronostic au long cours. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature. L'échelle NIHSS est utilisée pour évaluer la gravité de l'IC à la phase aiguë (58) mais son utilisation peut également être utile pour évaluer le pronostic du handicap neurologique au long cours (136). Un score NIHSS supérieur à 17 est ainsi prédictif de 75 % de grabatisation (score de Rankin modifié de 4 à 6) ou décès à 3 mois , versus 30% pour un score inférieur (137).

Nous avons défini dans notre étude une évolution favorable comme étant un mRS compris entre 0 et 2. Ce choix a été fait en accord avec la majorité de la littérature. Les catégories dans la mRS ont été critiquées comme étant larges et mal définies, ainsi que laissées à l'interprétation de chaque évaluateur. Wilson *et al.* ont développé une entrevue structurée pour améliorer la fidélité inter-observateurs de la mRS (138). L'entrevue structurée diffère de l'entrevue guidée conventionnelle de la mRS en définissant des questions spécifiques pour noter chaque catégorie. La fidélité inter-observateurs a significativement augmenté après la formation sur l'entrevue structurée (139). Nous avons donc utilisé cette entrevue structurée lors de nos entretiens téléphoniques.

Une autre question soulevée par le choix d'un seuil définissant une évolution favorable réside dans la difficulté de l'appréciation du handicap. Ce dernier pouvant être jugé à la fois acceptable par une personne et invalidant par une autre. Certaines études ont examiné la capacité des scores de la mRS à être dichotomisés. Ces études ont suggéré que le score de 0 à 3 indique un handicap léger à modéré et que le score de 4 à 5 indique un handicap sévère. Actuellement, il n'y a pas de méthode de dichotomisation standardisée ou uniforme, puisqu'il n'y a pas de consensus concernant un résultat favorable versus un résultat défavorable en ce qui concerne le mRS. Les auteurs suggèrent que si le résultat favorable est exprimé par la capacité à effectuer des activités extérieures, alors le score 0 à 1 devrait être choisi. Toutefois, si les activités complexes de la vie quotidienne sont considérées comme le résultat principal, alors un score de 0 à 2 à la mRS devrait être considéré comme la meilleure option de dichotomisation (140).

#### **V.4 Les apolipoprotéines**

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence de composition en apolipoprotéines entre les différents groupes.

Le taux d'apoA-1 est supérieur dans les groupes mimics non AIT et HIC comparé aux groupes IC et AIT sans retrouver toutefois de différence significative. Cela va dans le sens de la littérature qui retrouve des taux d'apoA-1 inférieurs dans la population avec IC versus les groupes contrôles (141,142). L'absence d'apoA-1 a montré, chez des souris, une majoration des lésions athéromateuses comparé aux souris exprimant l'apoA-1 malgré la même

concentration de HDL-C (78). L'apoA-1 semble jouer un rôle important dans la fonctionnalité des HDL, notamment par son activité de cofacteur de la LCAT et son interaction avec le transporteur ABCA-1.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de ratio apoB/apoA-1 dans notre étude dans le groupe IC versus mimics non AIT ni selon l'évolution au long cours dans le groupe IC. Ces résultats vont à l'encontre de ceux de la littérature récente. En 2006, Sniderman montrait en effet que le ratio apoB/apoA-1 était l'indice le plus efficace pour prédire le risque cardiovasculaire. Plusieurs études dont l'étude AMORIS ont par la suite confirmé l'augmentation du ratio apoB/apoA-1 chez les sujets présentant un IC et son intérêt pour prédire le risque de survenue d'un IC (24–26).

Les taux d'apoA-2 de nos différents groupes sont supérieurs aux taux décrits dans la littérature chez des sujets sans antécédents cardiovasculaires (80 mg/dl versus 30 à 40 mg/dl). Les fonctions physiologiques de l'apoA-2 demeurent encore mal connues et il n'est pas clairement démontré de lien entre le taux plasmatiques d'apoA-2 et les maladies cardiovasculaires. Les effets de l'apoA-2 sur le métabolisme lipidique sont également complexes et contradictoires. Elle semble avoir un effet délétère pro athérogène en inhibant la LCAT et le récepteur SR-BI mais pourrait également avoir un effet protecteur en diminuant la CETP et en augmentant l'activité de la lipase hépatique (LH) (81).

Dans notre cohorte, le taux d'apoA-4 est, de manière non significative, plus élevé dans le groupe mimics non AIT versus IC. Ceci est cohérent avec plusieurs études ayant montré une corrélation inverse entre le taux d'apo-4 et les maladies cardio vasculaires (143,144).

Dans le groupe IC, aucune différence significative de composition en apolipoprotéine n'était mise en évidence selon l'évolution neurologique à 6 mois. L'apoD a une régulation positive chez les personnes âgées mais également dans plusieurs pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et lors de lésions du système nerveux secondaire à un AVC. Ces données soulèvent le fait que l'apoD pourrait avoir un rôle important dans la protection neuronale (145). Plusieurs études ont montré que des souris transgéniques surexprimant l'apoD développent une résistance au stress oxydatif et à l'inflammation (146). Inversement, une inactivation de l'apoD chez des souris, des plantes et des mouches conduisent à une diminution de la résistance et *in fine* de la survie,

en réponse au stress oxydatif (146,147). Une étude plus récente montre un effet protecteur de l'apoD contre les phénomènes d'excitotoxicité neuronale et soulève ainsi l'intérêt de cette dernière comme cible thérapeutique potentielle dans les maladies neurodégénératives (148). Aucune différence de taux plasmatique d'apoD n'a été retrouvée dans notre cohorte d'IC selon l'évolution neurologique.

Dans notre étude, le taux de PCSK9 était plus bas dans le groupe mimics non AIT versus les autres groupes. Dans le groupe IC, le taux de PCSK9 était plus élevé chez les patients évoluant défavorablement. Aucune de ces différences n'était significative. Le gène de la PCSK9 est le troisième associé avec l'hypercholestérolémie familiale en plus des gènes codant pour le récepteur du LDL-C et de l'apoB. La mutation inactivant la fonction de la PCSK9 a été associée avec une baisse du taux de LDL-C et une réduction du risque de maladie coronarienne (149). La liaison de la PCSK9 au récepteur du LDL-C modifie la configuration du récepteur et diminue sa dégradation par les lysosomes. Il en résulte une augmentation de l'expression des récepteurs du LDL-C au niveau hépatique et une diminution du taux sérique de LDL-C. Les statines augmentent également l'expression des récepteurs du LDL-C, mais aussi l'expression de la PCSK9, limitant ainsi l'efficacité pour abaisser le taux de LDL-C. L'inhibition de la PCSK9 résulte donc en une baisse du taux sérique de LDL-C et présente une action additive à celle des statines. Une récente méta-analyse montre que par rapport à l'absence de traitement par anti-PCSK9, un traitement par anti-PCSK9 réduit significativement le risque d'infarctus (-28 %), d'accident vasculaire cérébral (-20 %), et de revascularisation coronaire (-22 %) (150). Mais le risque de décès de toute cause n'était pas significativement diminué, ni le risque de décès cardiovasculaire. Ces conclusions confirment celles de l'essai FOURIER, montrant une réduction significative de 15 % des événements cardiovasculaires mais pas de bénéfice sur la mortalité de toute cause ni sur la mortalité cardiovasculaire (151).

## **V.5 Limites**

L'objectif principal de notre étude était de réaliser un état des lieux du bilan lipidique chez les patients victimes d'un AVC à la Réunion. Les effectifs de nos groupes HIC et AIT sont

cependant assez restreints. Ceci peut s'expliquer par le nombre important de mimics non AIT dans notre cohorte. En effet parmi les 132 patients inclus, le diagnostic de mimics non AIT a été retenu chez 37 (28 %) patients. De plus, le bilan lipidique standard, dont la réalisation est recommandée à la phase aiguë d'un AVC par l'AHA en 2018, n'a été réalisé que chez 78 (62,4 %) patients parmi les 125 patients inclus entrant dans la filière AVC. Cependant, il s'agit, à notre connaissance, de la première cohorte d'AVC réunionnaise réalisée avec exploration du bilan lipidique.

Nos résultats concernant le pouvoir discriminant du bilan lipidique selon l'origine de l'AVC à la phase aiguë et son utilité dans le pronostic des IC sont peu contributifs. Un des points forts de notre étude est d'avoir exploré la composition des lipoprotéines en apolipoprotéines. Cependant, 41 prélèvements étaient de mauvaise qualité donc inexploitable. Les dosages d'apolipoprotéines n'ont été réalisables que chez 84 (67,2 %) des sujets inclus.

De plus, nous n'avons pas colligé les traitements de sortie des patients et par conséquent nous avons pu sous estimer l'influence de certaines variables, notamment la prise en charge en rééducation, sur le pronostic au long cours.

Au total, il s'agit d'une étude observationnelle dont les résultats doivent être interprétés avec précaution. Mais cette étude présente l'avantage d'avoir décrit la composition en apolipoprotéines des différents groupes : IC, HIC, AIT et mimics non AIT ; ce qui semble intéressant dans le contexte actuel qui remet en cause l'utilité du dosage quantitatif du bilan lipidique au profit d'un dosage plus qualitatif.

## **V.6 Perspectives**

Apprécier le pronostic fonctionnel au long cours durant les premières heures de l'IC n'est pas toujours aisé, mais est indispensable pour adapter la prise en charge thérapeutique et l'information donnée au patient et à son entourage. Les indicateurs les plus robustes actuellement sont l'âge du patient, la sévérité initiale évaluée par le score clinique NIHSS et l'estimation du volume infarcté sur l'imagerie initiale. Si tous ces facteurs pronostiques peuvent être pertinents, il reste néanmoins une variabilité individuelle non négligeable dans

la capacité de récupération, ce qui rend la prédiction initiale du pronostic difficile. Cela est surtout vrai pour les AVC graves. Dans les études sur les facteurs pronostiques des AVC graves, l'importance des intervalles de confiance ainsi que les zones grises des modèles prédictifs de morbi-mortalité en limite considérablement l'usage en pratique clinique, notamment pour les décisions de limitation de traitements. La recherche de marqueurs biologiques pouvant aider à évaluer le pronostic au long cours est donc très intéressante. A ce titre, le dosage des apolipoprotéines pourrait être utile en reflétant, selon notre hypothèse, la fonctionnalité des HDL et donc la capacité de récupération cérébrale par leur effet protecteur. On pourrait ainsi imaginer le dosage de certaines apolipoprotéines dans le bilan réalisé à l'admission des patients entrant dans la filière AVC, et non plus se limiter au bilan lipidique standard qui a montré ses limites. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires afin d'élucider la physiopathologie des apolipoprotéines, confirmer leur association avec la fonctionnalité des HDL et pouvoir établir des valeurs seuils pronostiques dans l'IC.



## **VI Conclusion**

Nous n'avons pas mis en évidence de pouvoir discriminant du bilan lipidique standard ni des apolipoprotéines entre les différents groupes d'AVC de notre cohorte Réunionnaise. De même aucune différence n'a été observée selon l'évolution dans le groupe IC, tant pour le bilan lipidique standard que pour les apolipoprotéines. Ces résultats étaient attendus pour le bilan standard. C'est pourquoi nous avons recherché une différence quantitative d'apolipoprotéines en plus du bilan lipidique standard. Nos résultats sont cependant non significatifs par manque de puissance. Les données de la littérature concernant les apolipoprotéines et leur rôle probable dans la fonctionnalité des HDL font du dosage des apolipoprotéines une approche innovante et moderne du bilan lipidique.

## VII Références

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146–603.
2. Fery-Lemonier E. (page consultée le 23/12/2018). La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France: synthèse du rapport à Madame la ministre de la santé et des sports, [en ligne]. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC\\_-\\_rapport\\_final\\_-\\_vf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf)
3. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017 Fev 21;(5):84-94.
4. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011 Jul;8(3):319–29.
5. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(2):138–147.
6. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Jul;109(6–7):399–411.
7. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 10/03/2019). Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1252051/fr/prevention-vasculaire-apres-un-infarctus-cerebral-ou-un-accident-ischemique-transitoire](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1252051/fr/prevention-vasculaire-apres-un-infarctus-cerebral-ou-un-accident-ischemique-transitoire)
8. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017 Sep 29;48(11):2939–45.
9. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):769–75.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
11. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012;34(2):106–14.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010 Jul;376(9735):112–23.
13. Conseil Economique Social et Environnemental Régional. (page consultée le 10/03/2019). Diabète et santé publique à la Réunion : comment transformer un cercle vicieux en un cercle vertueux?..., [en ligne]. <https://www.ceser->

reunion.fr/fileadmin/user\_upload/tx\_pubdb/archives/14.05.27\_Rapport\_diabete\_nouvelle\_mise\_en\_forme.pdf

14. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996 Jan;27(1):63–8.
15. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 1;138(7):593–602.
16. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, Debussche X, Boyer M-C, Schwager J-C, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Mar;67(3):234–42.
17. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2235–42.
18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236.
19. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet Lond Engl*. 2007 Dec 1;370(9602):1829–39.
20. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 19;372(9634):224–33.
21. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2729–35.
22. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993–2000.
23. Sniderman AD, Jungner I, Junger I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):455–61.
24. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009 Feb;265(2):275–87.
25. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006 Mar;259(3):259–66.

26. Bhatia M, Howard SC, Clark TG, Neale R, Qizilbash N, Murphy MFG, et al. Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2006;21(5–6):323–8.
27. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989 Apr 6;320(14):904–10.
28. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003 Aug;32(4):563–72.
29. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke.* 2007 Oct;38(10):2718–25.
30. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549–59.
31. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007 Apr 19;356(16):1620–30.
32. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29;367(22):2089–99.
33. Lüscher TF, Taddei S, Kaski J-C, Jukema JW, Kallend D, Münzel T, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):857–65.
34. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol.* 2010 Jun;17(3):197–218.
35. Dirnagl U. Pathobiology of injury after stroke: the neurovascular unit and beyond. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Sep;1268:21–5.
36. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol.* 1994 Oct;36(4):557–65.
37. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014 Apr;115:157–88.
38. Ünal-Çevik I, Kılınç M, Can A, Gürsoy-Özdemir Y, Dalkara T. Apoptotic and Necrotic Death Mechanisms Are Concomitantly Activated in the Same Cell After Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2189–94.
39. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999 Sep;22(9):391–7.
40. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol.* 2010 May;87(5):779–89.

41. Weston RM, Jones NM, Jarrott B, Callaway JK. Inflammatory Cell Infiltration after Endothelin-1-Induced Cerebral Ischemia: Histochemical and Myeloperoxidase Correlation with Temporal Changes in Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Jan;27(1):100–14.
42. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke.* 1996 Oct;27(10):1739–43.
43. Olmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int.* 2012 Jan;60(2):208–12.
44. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar 1;49(3):e46–99.
45. Motyer R, Thornton J, Power S, Brennan P, O'Hare A, Looby S, et al. Endovascular thrombectomy beyond 12 hours of stroke onset: a stroke network's experience of late intervention. *J Neurointerventional Surg.* 2018 Nov;10(11):1043–6.
46. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Top Magn Reson Imaging TMRI.* 2017 Jun;26(3):103–12.
47. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 27/03/2019). Place de l'imagerie dans la prise en charge de l'AVC, [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1194327/fr/place-de-l-imagerie-dans-la-prise-en-charge-de-l-avc](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194327/fr/place-de-l-imagerie-dans-la-prise-en-charge-de-l-avc)
48. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M, et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke.* 2011 May;42(5):1270–5.
49. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke.* 2003 Apr;34(4):932–7.
50. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 1999 Jun;30(6):1174–80.
51. AY H. Clinical and diffusion-weighted imaging characteristics of an identifiable subset of TIA patients with acute infarction. *Stroke.* 1999;30:235.
52. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1713–6.
53. Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. *J Emerg Med.* 2017 Feb;52(2):176–83.
54. Inoue T, Fushimi K. Stroke care units versus general medical wards for acute management of stroke in Japan. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):3142–7.
55. Rønning OM, Guldvog B. Stroke Units Versus General Medical Wards, I: Twelve- and Eighteen-Month Survival: A Randomized, Controlled Trial. *Stroke.* 1998 Jan;29(1):58–62.

56. Attyé A, Boncoeur-Martel M-P, Maubon A, Mounayer C, Couratier P, Labrunie A, et al. Volumétrie de l'ischémie cérébrale en IRM de diffusion et déficit fonctionnel secondaire après thrombolyse intraveineuse. *Journal of Neuroradiology*. 2012 May 15;39(2):97-103.
57. Heiss WD, Thiel A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1486-9.
58. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-8.
59. Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Oct 4;274(13):1017-25.
60. Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *J Clin Pharm Ther*. 2012 Dec;37(6):620-9.
61. Skolarus LE, Meurer WJ, Shanmugasundaram K, Adelman EE, Scott PA, Burke JF. Marked Regional Variation in Acute Stroke Treatment Among Medicare Beneficiaries. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1890-6.
62. Scherf S, Limburg M, Wimmers R, Middelkoop I, Lingsma H. Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC Neurology*. 2016 Apr 21;16(1):53.
63. Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2007;23(4):294-8.
64. Lahr MMH, Luijckx G-J, Vroomen PCAJ, van der Zee D-J, Buskens E. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke*. 2012 May;43(5):1336-40.
65. Schnitzler A. (page consultée le 24/12/2018). Impact du plan AVC sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques contitués : évolution 2011-2016 des indicateurs d'évaluation de la Haute Autorité de Santé, [en ligne]. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018\\_5\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_2.html)
66. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904-13.
67. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(1):11-20.
68. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
69. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95.

70. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
71. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
72. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1138–47.
73. Woimant F, Alamowitch S, Niclot P, Laurence M. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. *J Mal Vasc*. 2008 Sep;33:S71.
74. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984 Dec 1;25(12):1277–94.
75. Alaupovic P, Kostner G, Lee DM, McConathy WJ, Magnani HN. Peptide composition of human plasma apolipoproteins A, B and C. *Expos Annu Biochim Med*. 1972;31:145–60.
76. Oram JF, Vaughan AM. ABCA1-mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 2000 Jun;11(3):253–60.
77. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature*. 1991 Sep 19;353(6341):265–7.
78. Moore RE, Kawashiri M, Kitajima K, Secreto A, Millar JS, Pratico D, et al. Apolipoprotein A-I deficiency results in markedly increased atherosclerosis in mice lacking the LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Oct 1;23(10):1914–20.
79. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, Weisgraber KH, Mahley RW. A-IMilano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*. 1980 Nov;66(5):892–900.
80. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2292–300.
81. Tailleux A, Duriez P, Fruchart J-C, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002 Sep;164(1):1–13.
82. Pamir N, Pan C, Plubell DL, Hutchins PM, Tang C, Wimberger J, et al. Genetic control of the mouse HDL proteome defines HDL traits, function, and heterogeneity. *J Lipid Res*. 2019 Jan 8;
83. Maïga SF, Kalopissis A-D, Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. *Biochimie*. 2014 Jan;96:56–66.
84. Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Jul;25(7):329–36.

85. DiDonato JA, Huang Y, Aulak KS, Even-Or O, Gerstenecker G, Gogonea V, et al. Function and distribution of apolipoprotein A1 in the artery wall are markedly distinct from those in plasma. *Circulation*. 2013 Oct 8;128(15):1644–55.
86. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res*. 2005 Oct;46(10):2246–53.
87. Ortiz-Munoz G, Couret D, Lapergue B, Bruckert E, Meseguer E, Amarenco P, et al. Dysfunctional HDL in acute stroke. *Atherosclerosis*. 2016;253:75–80.
88. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017 Jan;132:19–27.
89. Tietjen I, Hovingh GK, Singaraja R, Radomski C, McEwen J, Chan E, et al. Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1821(3):416–24.
90. Hovingh GK, Hutten BA, Holleboom AG, Petersen W, Rol P, Stalenhoef A, et al. Compromised LCAT function is associated with increased atherosclerosis. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):879–84.
91. Dong Z, Shi H, Zhao M, Zhang X, Huang W, Wang Y, et al. Loss of LCAT activity in the golden Syrian hamster elicits pro-atherogenic dyslipidemia and enhanced atherosclerosis. *Metabolism*. 2018;83:245–55.
92. Ayyobi AF, McGladdery SH, Chan S, John Mancini GB, Hill JS, Frohlich JJ. Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease: 25 year follow-up. *Atherosclerosis*. 2004 Dec;177(2):361–6.
93. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res*. 2012 Sep;53(9):1783–99.
94. Tanigawa H, Billheimer JT, Tohyama J, Fuki IV, Ng DS, Rothblat GH, et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase expression has minimal effects on macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009 Jul 14;120(2):160–9.
95. Mineo C, Shaul PW. Role of high-density lipoprotein and scavenger receptor B type I in the promotion of endothelial repair. *Trends Cardiovasc Med*. 2007 Jul;17(5):156–61.
96. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Perez LM, Dang QB, Lapergue B, et al. HDL and endothelial protection. *Br J Pharmacol*. 2013 Jun;169(3):493–511.
97. de Souza JA, Vindis C, Nègre-Salvayre A, Rye K-A, Couturier M, Therond P, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I. *J Cell Mol Med*. 2010 Mar;14(3):608–20.
98. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987 Aug;30(1):61–72.
99. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):342–74.



100. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):764–72.
101. Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, Bao S, Drummond GR, Rye K-A, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*. 2005 Mar 29;111(12):1543–50.
102. Navab M, Yu R, Gharavi N, Huang W, Ezra N, Lotfizadeh A, et al. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Sep;9(3):244–8.
103. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Oct 1;23(10):1881–8.
104. Velly LJ, Guillet BA, Masmajeun FM, Nieoullon AL, Bruder NJ, Gouin FM, et al. Neuroprotective effects of propofol in a model of ischemic cortical cell cultures: role of glutamate and its transporters. *Anesthesiology*. 2003 Aug;99(2):368–75.
105. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008 Sep;55(3):363–89.
106. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Jun;21(3):229–38.
107. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
108. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. (page consultée le 16/03/2019). Moins de naissances et plus de décès - Bilan démographique 2016 à la Réunion, [en ligne]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3582806>
109. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):261–71.
110. Kelley RE, Minagar A. Cardioembolic stroke: an update. *South Med J*. 2003 Apr;96(4):343–9.
111. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 Dec;32(12):2735–40.
112. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Goyal N, Uchino K, Chang J, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2015 May;46(5):1281–7.
113. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, O'Neill BJ, Callahan A, Sillesen H, et al. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2486–92.
114. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301–10.

115. Amarenco P, Labreuche J, Touboul P-J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):489–96.
116. Woodward M, Barzi F, Feigin V, Gu D, Huxley R, Nakamura K, et al. Associations between high-density lipoprotein cholesterol and both stroke and coronary heart disease in the Asia Pacific region. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(21):2653–60.
117. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):623–31.
118. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Feb;56 Suppl 1:i19-24.
119. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jul 31;376(9738):333–9.
120. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*. 2011 Oct;17(10):594–603.
121. Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Bogavac-Stanojevic N, Gulan B, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):548–54.
122. Berger JS, McGinn AP, Howard BV, Kuller L, Manson JE, Otvos J, et al. Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):958–66.
123. Lapergue B, Moreno J-A, Dang BQ, Coutard M, Delbosc S, Raphaeli G, et al. Protective effect of high-density lipoprotein-based therapy in a model of embolic stroke. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1536–42.
124. Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Stefanovic A, Gojkovic T, Joksic J, et al. Oxidative stress and paraoxonase 1 status in acute ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):192–8.
125. Deng Q, Li S, Zhang H, Wang H, Gu Z, Zuo L, et al. Association of serum lipids with clinical outcome in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2019 Jan;59:236–44.
126. Yeh P-S, Yang C-M, Lin S-H, Wang W-M, Chen P-S, Chao T-H, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):472–7.
127. Deng Q-W, Li S, Wang H, Lei L, Zhang H-Q, Gu Z-T, et al. The Short-term Prognostic Value of the Triglyceride-to-high-density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Acute Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2018 Jun;9(3):498–506.
128. Deng Q-W, Wang H, Sun C-Z, Xing F-L, Zhang H-Q, Zuo L, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts worse outcomes after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):283–91.

129. Chen L, Xu J, Sun H, Wu H, Zhang J. The total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor outcomes in a Chinese population with acute ischaemic stroke. *J Clin Lab Anal.* 2017 Nov;31(6).
130. Zheng X, Zeng N, Wang A, Zhu Z, Zhong C, Xu T, et al. Elevated C-reactive Protein and Depressed High-density Lipoprotein Cholesterol are Associated with Poor Function Outcome After Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2018;15(3):226–33.
131. Hénon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke.* 1995 Mar;26(3):392–8.
132. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2002 Jul 9;59(1):67–71.
133. Kammergaard LP, Jørgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, et al. Admission Body Temperature Predicts Long-Term Mortality After Acute Stroke: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 2002 Jul;33(7):1759–62.
134. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke.* 2000 Sep;31(9):2175–81.
135. Ois A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Martínez-Rodríguez JE, et al. Early Arterial Study in the Prediction of Mortality After Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2007 Jul;38(7):2085–9.
136. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 1999 Jul 13;53(1):126–31.
137. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology.* 2000 Oct 10;55(7):952–9.
138. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002 Sep;33(9):2243–6.
139. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke.* 2005 Apr;36(4):777–81.
140. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol.* 2008 Jun;255(6):867–74.
141. Bajaj A, Xie D, Cedillo-Couvert E, Charleston J, Chen J, Deo R, et al. Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2019 Jan 24;S0272-6386(18)31158-2.
142. As S, Sahukar S, Murthy J, Kumar K. A study of serum apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipid profile in stroke. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2013 Jul;7(7):1303–6.

143. Kretowski A, Hokanson JE, McFann K, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. The apolipoprotein A-IV Gln360His polymorphism predicts progression of coronary artery calcification in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1946–54.
144. Wong WR, Hawe E, Li LK, Miller GJ, Nicaud V, Pennacchio LA, et al. Apolipoprotein AIV gene variant S347 is associated with increased risk of coronary heart disease and lower plasma apolipoprotein AIV levels. *Circ Res*. 2003 May 16;92(9):969–75.
145. Muffat J, Walker DW, Benzer S. Human ApoD, an apolipoprotein up-regulated in neurodegenerative diseases, extends lifespan and increases stress resistance in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 13;105(19):7088–93.
146. Ganfornina MD, Do Carmo S, Lora JM, Torres-Schumann S, Vogel M, Allhorn M, et al. Apolipoprotein D is involved in the mechanisms regulating protection from oxidative stress. *Aging Cell*. 2008 Aug;7(4):506–15.
147. Charron J-BF, Ouellet F, Houde M, Sarhan F. The plant Apolipoprotein D ortholog protects *Arabidopsis* against oxidative stress. *BMC Plant Biol*. 2008 Jul 31;8:86.
148. Najyb O, Do Carmo S, Alikashani A, Rassart E. Apolipoprotein D Overexpression Protects Against Kainate-Induced Neurotoxicity in Mice. *Mol Neurobiol*. 2017 Aug;54(6):3948–63.
149. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1264–72.
150. Dicembrini I, Giannini S, Raghianti B, Mannucci E, Monami M. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest*. 2019 Feb 14;1-11.
151. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 04;376(18):1713–22.

## VIII Annexes

### Annexe 1. Score NIHSS

| Item | Intitulé  | cotation  | score        |
|------|---|---|--------------|
| 1a   | vigilance   | 0 vigilance normale, réactions vives<br>1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes<br>2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives<br>3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice  |              |
| 1b   | orientation<br>(mois, âge)                            | 0 deux réponses exactes<br>1 une seule bonne réponse<br>2 pas de bonne réponse  |              |
| 1c   | commandes<br>(ouverture des yeux, ouverture du poing) | 0 deux ordres effectués<br>1 un seul ordre effectué<br>2 aucun ordre effectué   |              |
| 2    | oculomotricité  | 0 oculomotricité normale<br>1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard<br>2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard   |              |
| 3    | champ visuel  | 0 champ visuel normal<br>1 quadransopie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale<br>2 hémianopsie latérale homonyme franche<br>3 cécité bilatérale ou coma (la=3)   |              |
| 4    | paralysie faciale                                     | 0 motricité faciale normale<br>1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète)<br>2 paralysie faciale unilatérale centrale franche<br>3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale   |              |
| 5    | motricité membre supérieur                            | 0 pas de déficit moteur proximal<br>1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit.<br>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit.<br>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.)<br>4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire)<br>X cotation impossible (amputation, arthrodèse) | Dt G         |
| 6    | motricité membre inférieur                            | 0 pas de déficit moteur proximal<br>1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit.<br>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit.<br>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.)<br>4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire)<br>X cotation impossible (amputation, arthrodèse)              | Dt G         |
| 7    | ataxie  | 0 ataxie absente<br>1 ataxie présente pour 1 membre<br>2 ataxie présente pour 2 membres ou plus   |              |
| 8    | sensibilité   | 0 sensibilité normale<br>1 hypoesthésie minime à modérée<br>2 hypoesthésie sévère ou anesthésie   |              |
| 9    | langage   | 0 pas d'aphasie<br>1 aphasie discrète à modérée : communication informative<br>2 aphasie sévère<br>3 mutisme ; aphasie totale   |              |
| 10   | dysarthrie  | 0 normal<br>1 dysarthrie discrète à modérée<br>2 dysarthrie sévère<br>X cotation impossible   |              |
| 11   | extinction, négligence                                | 0 absence d'extinction et de négligence<br>1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.<br>2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle  |              |
|      |   |   | <b>TOTAL</b> |

## Annexe 2. Score de glasgow

|                           |                                    |   |
|---------------------------|------------------------------------|---|
| OUVERTURE<br>DES YEUX (4) | Spontanée                          | 4 |
|                           | Sur ordre                          | 3 |
|                           | A la douleur                       | 2 |
|                           | Aucune                             | 1 |
| REPONSE<br>MOTRICE (6)    | Sur ordre                          | 6 |
|                           | Chasse la douleur                  | 5 |
|                           | Retrait à la douleur               | 4 |
|                           | Flexion stéréotypée à la douleur   | 3 |
|                           | Extension stéréotypée à la douleur | 2 |
|                           | Aucune                             | 1 |
| REPONSE<br>VERBALE (5)    | Orientée                           | 5 |
|                           | Réponses confuses                  | 4 |
|                           | Mots inappropriés                  | 3 |
|                           | Mots incompréhensibles             | 2 |
|                           | Aucune                             | 1 |

### Annexe 3.a. Score de Rankin modifié

| Degré de handicap  | Score |
|--|-------|
| Pas de symptômes   | 0     |
| Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles         | 1     |
| Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne | 2     |
| Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance   | 3     |
| Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux                       | 4     |
| Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants            | 5     |

### Annexe 3.b. Entretien structuré

| Score mRS | Entretien structuré  |
|-----------|--|
| 0         | Pas de limitation, pas de symptômes  |
| 1         | Avez-vous des difficultés pour lire, écrire, parler, trouver le bon mot ?<br>Avez-vous des problèmes de coordination, des problèmes visuels, des engourdissements, une perte de fonction motrice, des difficultés pour déglutir ou tout autre symptôme en rapport avec l'AVC ? |
| 2         | Il y a-t-il eu un changement dans votre capacité à travailler, à vous occuper des autres, à participer à vos activités sociales et de loisirs antérieurs ? Avez-vous des problèmes relationnels ou êtes-vous isolées depuis l'AVC ?  |
| 3         | Avez-vous besoin d'assistance pour préparer un repas, faire les tâches ménagères, gérer votre argent, faire les courses ou voyager seul ?  |
| 4         | Avez-vous besoin d'aide pour manger, aller aux toilettes, réaliser votre hygiène quotidienne, marcher ?  |
| 5         | Avez-vous besoin de soins permanents ?   |

## Annexe 4. Indice de Barthel

| Item                             | Description  | Score | Dates |  |
|----------------------------------|--|-------|-------|--|
| 1. Alimentation                  | Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable    | 10    |       |  |
|                                  | A besoin d'aide, par exemple pour couper   | 5     |       |  |
| 2. Bain                          | Possible sans aide   | 5     |       |  |
| 3. Continence rectale            | Aucun accident   | 10    |       |  |
|                                  | Accidents occasionnels   | 5     |       |  |
| 4. Continence urinaire           | Aucun accident   | 10    |       |  |
|                                  | Accidents occasionnels   | 5     |       |  |
| 5. Déplacements                  | N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes. | 15    |       |  |
|                                  | Peut faire 50 mètres avec aide   | 10    |       |  |
|                                  | Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher.  | 5     |       |  |
| 6. Escaliers                     | Autonome. Peut se servir de cannes.  | 10    |       |  |
|                                  | A besoin d'aide et de surveillance.  | 5     |       |  |
| 7. Habillement                   | Autonome. Lace ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles.                                 | 10    |       |  |
|                                  | A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable.                   | 5     |       |  |
| 8. Soins personnels              | Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique         | 5     |       |  |
| 9. Usage des WC                  | Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau.                                       | 10    |       |  |
|                                  | A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique.        | 5     |       |  |
| 10. Transfert du lit au fauteuil | Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant.  | 15    |       |  |
|                                  | Surveillance ou aide minime.   | 10    |       |  |
|                                  | Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert.                              | 5     |       |  |
|                                  | Score :  |       |       |  |



