

PROGRÈS EN NEUROVASCULAIRE À L'AUBE DU 21^{ème} SIÈCLE

Ibtissem Ben Hamouda, Amel Mrabet

Service de Neurologie, EPS Charles Nicolle, Tunis

I. Ben Hamouda, A. Mrabet

PROGRÈS EN NEUROVASCULAIRE À L'AUBE DU 21^{ème} SIÈCLE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°01) : 6 - 16

RÉSUMÉ

But : Mise au point sur les progrès en pathologie vasculaire cérébrale.

Méthodologie : Recherche sur PubMed sur les progrès des vingt dernières années en Neurovasculaire.

Résultats : L'incidence et la prévalence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) accusent une augmentation depuis quelques années. L'HTA est bien le facteur de risque principal, l'implication du tabagisme même passif et de l'hormonothérapie substitutive est prouvée. Des mécanismes vasculaires et cellulaires sont impliqués dans l'ischémie cérébrale. Le concept d'accident ischémique transitoire (AIT) repose désormais sur un critère lésionnel, véhiculant la notion d'urgence. L'élévation physiologique de la TA à la phase précoce de l'AVC doit être respectée chez la plupart des patients. Les progrès des explorations radiologiques ont révolutionné la prise en charge. Des marqueurs biologiques de l'AVC au stade précoce sont en cours de développement. Des nouvelles causes d'AVC sont rapportées. Les Unités Neurovasculaires ont réduit la morbi-mortalité de 50%. Le traitement a bénéficié des données d'essais cliniques solides et est de ce fait plus efficace. La rééducation physique a profité des nouvelles technologies d'évaluation du mouvement et de l'équilibre et du concept de neuroplasticité, pour mieux s'adapter aux besoins des patients.

Conclusion : La recherche en Neuro-vasculaire a connu un formidable regain d'intérêt au cours des deux dernières décennies. Les AVC constituent aujourd'hui un enjeu majeur pour la santé publique. Il est important d'organiser la filière de prise en charge des AVC afin de raccourcir les délais d'hospitalisation, de ne pas nuire et de réaliser une expertise clinique et paraclinique urgente, garante d'un choix thérapeutique optimal.

I. Ben Hamouda, A. Mrabet

NEUROVASCULAR PROGRESS IN THE DAWN OF THE 21ST CENTURY

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°01) : 6 - 16

SUMMARY

Aim : Background: Development on progress in cerebral vascular pathology.

Method : Research on PubMed concerning advances on Neurovascular diseases during the last twenty years.

Results : Stroke incidence and prevalence have shown an increase for a few years. High blood pressure (HBP) is well the main risk factor; the implication of tabagism, even passive, and of hormone substitutive therapy were also proven. Vascular and cellular mechanisms are implied in cerebral ischemia. The definition of transient ischemic attack (TIA) is currently based on a lesion criterion, conveying the emergency concept. The physiological rise in blood pressure on stroke early phase must be respected for the majority of patients. Progress of radiological explorations revolutionized stroke's care. Biological markers at the early stage of stroke are under development. New causes of stroke are reported. Stroke Units reduced the morbi-mortality by 50%. The treatment profited from solid clinical trials data and is now more effective. Physical rehabilitation benefitted from new movement and balance evaluation technologies and neuroplasticity concept, for better adapting the patient's rehabilitation.

Conclusion : Neuro-vascular research knew a formidable renewed interest during two last decades. Stroke constitutes today a major public health's stake. It is important to organize the stroke channel's care in order to shorten hospitalization'delay, not to harm and carry out urgent clinical and paraclinic expertise for optimal therapeutic choice.

MOTS - CLÉS

Accident vasculaire cérébral - accident ischémique transitoire - hémorragie cérébrale - infarctus cérébral - physiopathologie - imagerie- marqueurs biologiques - Unités Neurovasculaires - prévention - rééducation.

KEY - WORDS

Stroke - transient ischemic attack - cerebral haemorrhage - cerebral infarct - physiopathology - imagery - biological marker - Stroke Unit - prevention - rehabilitation

الدماعية في فجر القرن الحادي والعشرين الدم تقدم طب أوعية العنوان الباحثون : بن حمودة. ي - م. رابط. أ.

تمثل الإصابات الوعائية المخية مسألة رئيسية للصحة العمومية. لقد زاد تواتر هذه الأمراض وتواجدها خلال السنوات القليلة الماضية. شأهدت الأبحاث العلمية في هذا الحقل من علم الأعصاب، على مدى العقدين الماضيين، اهتماما كبيرا ومتجددا. أكدت الدراسات الويانية أن ارتفاع ضغط الدم هو، حقيقة، عامل الخطر الأساسي؛ كما تأكدت مسؤولية التدخين، حتى إن كان سلبيا، والعلاج الهرموني التعويضي. يمكن أن يكون للالتهاب دور في الاحتشاء المخي ونقص كولسترول الدم والتسمم الكحولي. إذا اجتمع، دور في النزف المخي. زيادة على الآليات الوعائية، تلعب بعض ظواهر الخلية، ومن ضمنها التسميم بالإشارة والموت المبرمج، دورا في الفزيولوجيا المرضية للإقفار المخي. تشير كذلك إلى تطور مفهوم الإقفار المخي الانتقالي، الذي كان يستند إلى معيار زمني وصار حاليا، يعتمد معيار العطب، مما يعطيه صفة الحالة الطارئة. أثناء الطور المبكر للاحتشاء المخي، يجب احترام الارتقاء الفيزيولوجي لضغط الدم عند غالبية المرضى؛ مادام دون 220/120. لقد أحدث التقدم الذي حصل في ميدان طرق الاستكشاف بالأشعة ثورة حقيقية في علاج أعراض أوعية المخ؛ نذكر الحديث منها، كالتصوير المقطعي المتعدد الشراخ للأوعية، بمعاونة الحاسب، و استعمال الترويق لزيادة التباين أثناء التصوير المقطعي بمعاونة الحاسب وأثناء التصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير بالرنين المغناطيسي ذو 3 تسلا (التسلا؛ وحدة كثافة التدفق). لا زالت الشواخص البيولوجية للطور المبكر للأعراض الوعائية للمخ في مرحلة التطوير. نذكر من بين أسباب الأعراض الوعائية للمخ، التي تم التعرف عليها أخيرا، مرض فايرى والأمراض الوراثية للأوعية الصغيرة للمخ. أما في ميدان العلاج فقد تم تحقيق تقدم كبير، نذكر بالخصوص بعث وحدات مختصة في الأوعية العصبية، نتج عنها تخفيض الاعتلال والوفيات بنسبة 50%. لقد أفادت نتائج الدراسات السريرية المحككة البناء، مقاومة عوامل المخاطر للأوعية الدموية، التي أصبحت، بفضلها، أكثر نجاعة. صارت الإشارة بالأدوية المضادة للجلطة، وبالجراحة والدعم المعدي للشرين

السبائي، والوقاية من الانصمام المتأتي عن القلب، أكثر دقة. كما أثير العلاج الشافي، خاصة، باستعمال عوامل محللة للجلطة، أثناء الطور الحاد للإحتشاء المخي، والعامل السابع المنشط الموحد من جديد، الذي يوصف في الطور المبكر للنزيف المخي. مواد عديدة أخرى، هي الآن في طور الدراسة. لقد تم تحديد مكانة الجراحة بصفة أفضل، وخاصة عملية قطع الجمجمة، كعلاج للإحتشاء الخبيث للمخ. لقد استفادت ميادين التقويم الوظيفي والتأهيل العصبي من جديد، من التقنيات الحديثة لدراسة حركات الجسم وتوازنه وكذلك من تفهم احسن للمرونة العصبية. لقد أصبحت برامج إعادة التأهيل، لهذا السبب، أكثر كثافة وأكثر ملائمة لحاجيات المريض وتمنياته.

الكلمات الأساسية : عارض وعائي للمخ - عارض افتقار انتقال - نزيف مخي - إحتشاء مخي - الفزيولوجيا المرضية - شواخص بيولوجية - وحدة أوعية عصبية - الوقاية - التقويم الوظيفي .

Dans le monde entier, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un problème majeur de santé publique qui demeure tout à fait d'actualité puisque l'incidence et la prévalence qui étaient en diminution depuis 50 ans, amorcent une remontée, notamment dans les pays industrialisés (1).

MÉTHODOLOGIE

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale et scientifique sur PubMed concernant les progrès des vingt dernières années en pathologie neurovasculaire, en utilisant différentes combinaisons des mots clés figurant dans le tableau 1. Les études de séries de malades, les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et les revues de la littérature ont été retenus. Les études d'observation isolée ou de recherche fondamentale, n'ayant pas encore d'applications pratiques ont été éliminées.

Tableau 1 : Mots Clés

Mots Clés
Stroke
Transient ischemic attack
Cerebral haemorrhage
Cerebral infarct
Physiopathology
Imagery
Biological marker
Stroke Unit
Prevention
Rehabilitation

ETIOPATHOGÉNIE

Rôle de l'inflammation dans les AVC ischémiques

Redgrave et al ont évoqué le rôle de l'inflammation dans les AVC ischémiques (2) après l'examen de 565 pièces d'endarterectomie carotidienne, en démontrant qu'il existe plus de phénomènes inflammatoires dans la plaque d'athérome si l'intervention a été récente par rapport à la date de survenue de l'AVC. Ces caractéristiques inflammatoires de la plaque, similaires à celles observées dans l'ischémie myocardique aiguë, ne sont plus retrouvées au delà de 50 jours post-AVC.

Rôle de l'hypocholestérolémie dans les AVC hémorragiques

A la fin des années 1990 le rôle de l'hypocholestérolémie dans la survenue d'une hémorragie cérébrale a été évoqué par plusieurs auteurs (3). Ebrahim et al concluent après une étude prospective de cohorte (4) que l'hypocholestérolémie isolée ne semble pas augmenter le risque d'AVC hémorragique. C'est l'association entre la consommation chronique d'alcool et l'hypocholestérolémie qui augmenterait ce risque.

Actualités de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale

Les connaissances dans ce domaine se sont particulièrement enrichies. Au-delà des seuls mécanismes vasculaires, un nombre important de mécanismes cellulaires et moléculaires ont été décrits qui concourt, de manière particulièrement complexe, au développement des lésions du tissu cérébral.

Parmi ces différents mécanismes, nous évoquons l'excitotoxicité, le stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose, ainsi que les effets potentiellement délétères de la reperfusion cérébrale et la thromolyse par le t-PA. La découverte de ces nouvelles cibles pourrait concrétiser le développement de traitements réellement efficaces.

Imagerie de la pénombre ischémique : évolution des concepts

La pénombre ischémique implique (5) :

- le maintien d'un DSC entre 17 et 22 ml/mn/100g de parenchyme;
- une préservation de la consommation d'oxygène;
- un accroissement des capacités d'extraction de l'oxygène.

L'identification de la pénombre ischémique (zone à risque) est un argument plaidant pour une action thérapeutique énergique.

En dépit des controverses, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale demeure la méthode d'imagerie la plus utile (fig.1). L'identification moléculaire de la pénombre en IRM est une nouvelle perspective qui devrait permettre d'identifier d'autres aspects de la pénombre et d'étendre le champ d'action thérapeutique. La tomographie par émission de positons (TEP) est théoriquement l'outil le plus pertinent pour étudier la pénombre ischémique, elle autorise une approche quantitative absolue des paramètres hémodynamiques et métaboliques (débit sanguin cérébral (DSC), consommation d'oxygène, taux d'extraction d'oxygène) au sein de la zone d'infarctus et en périphérie (fig.2). Le nombre limité des structures TEP, le coût et la durée de ces explorations, l'irradiation, la nécessité d'un cathétérisme artériel et l'absence de données immédiates destinent avant tout cet examen à la compréhension de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale, et non à la décision thérapeutique en urgence.

Figure 1 : Représentation de la pénombre en scanner de perfusion et IRM.

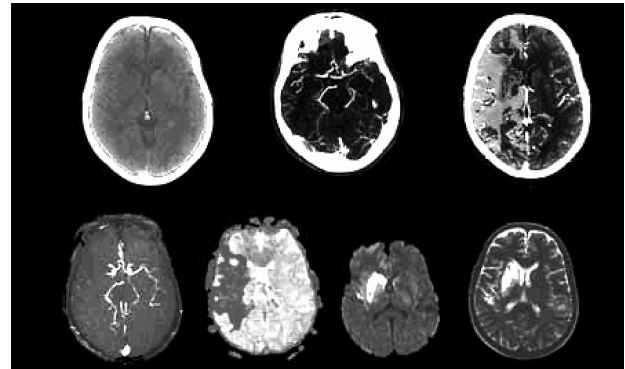
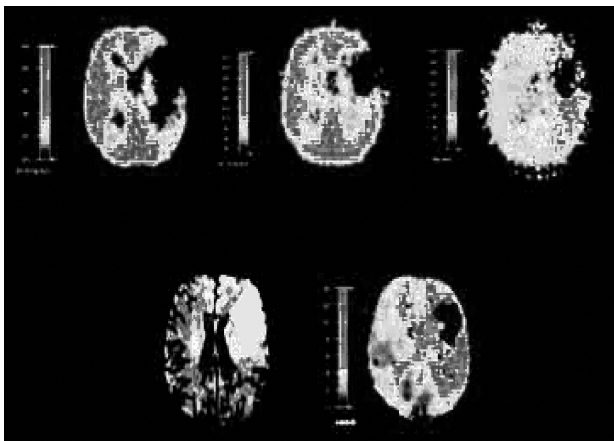


Figure 2 : Imagerie TEP de la pénombre et approche de la pénombre en IRM (d'après Sobesky et al. Stroke 2005;36:980-5).



Excitotoxicité et ischémie cérébrale : entre cytokines et protéases

On reconnaît classiquement deux phases distinctes au cours d'un infarctus cérébral, une phase vasculaire caractérisée par une réduction du DSC, suivie d'une phase d'altération du métabolisme des cellules du parenchyme cérébral conduisant à la mort neuronale. La diminution du DSC est graduelle. Ainsi, il existe un recrutement progressif de la zone de pénombre (altérations neuronales potentiellement réversibles) par le foyer ischémique (mort neuronale) jusqu'à sa totalité pendant les semaines qui suivent l'ischémie. Cette progression est contrôlée par une cascade d'événements qui évoluent dans l'espace et dans le temps. Les principaux processus impliqués dans cette cascade sont l'excitotoxicité, l'apoptose et l'inflammation. Cette maladie d'origine vasculaire devient ainsi une maladie générale du cerveau avec des conséquences parfois dramatiques sur le parenchyme cérébral. Le traitement se doit donc de cibler l'interface entre le domaine vasculaire et le parenchyme cérébral.

L'injection intraveineuse de t-PA, chez des souris soumises à une occlusion d'une artère cérébrale ou à un stress excitotoxique, augmente le volume des lésions parenchymateuses (6, 7). Une équipe française (8) a démontré que, dans le cadre du traitement des AVC par le t-PA, les effets bénéfiques associés à l'action anti thrombotique du t-PA sont vraisemblablement minimisés par les effets délétères liés à son action sur la survie des neurones. Il est donc envisageable dans un avenir proche, de limiter ces conséquences néfastes en détruisant, d'une part, le caillot sanguin à l'origine de l'occlusion et en réduisant d'autre part l'activité du t-PA au niveau du parenchyme cérébral, et plus particulièrement au niveau neuronal. L'utilisation d'agonistes de la voie de signalisation du TGF- β (transforming growth factor- β 1) une cytokine à effet neuroprotecteur, exprimée par le tissu cérébral au cours de la phase inflammatoire de l'ischémie qui fait suite à la cascade excitotoxique ; ou encore l'utilisation d'inhibiteurs intra parenchymateux du t-PA, pourraient constituer de nouvelles pistes de développement thérapeutique. L'utilisation d'antagonistes glutamatergiques classiques ne s'est pas avérée

efficace chez l'homme. Une autre possibilité serait d'envisager l'utilisation en clinique d'un analogue du t-PA n'ayant pas d'effet direct sur le récepteur NMDA mais conservant son action anti-thrombotique. C'est le cas du DSPA (desmodus rotundus salivary plasminogen activator ou Desmotéplase®), un activateur du plasminogène isolé à partir de glandes salivaires de chauves-souris vampires, pour lequel les résultats des essais cliniques en cours dans le traitement des AVC sont attendus avec impatience (9).

Anti-caspases et lésions ischémiques : quelles perspectives thérapeutiques ?

Durant la période développementale, la neurogenèse produit des neurones en surnombre. Une grande partie -parfois plus de la moitié- de ces jeunes neurones est éliminée juste après leur différenciation, durant la phase de structuration des connexions nerveuses, ou synaptogenèse. Cet épuration s'effectue par une modalité de mort cellulaire codifiée, appelée mort développementale, mort cellulaire programmée ou « apoptose ». Dans l'organisme adulte, l'apoptose est nécessaire à différentes fonctions physiologiques pour lesquelles une perte cellulaire est bénéfique, comme la désactivation du système immunitaire ou le renouvellement de l'épithélium intestinal.

A l'inverse, l'apoptose est dommageable lorsqu'elle s'adresse à des populations cellulaires incapables de renouvellement, telles que les neurones. L'apoptose est impliquée dans la quasi-totalité des maladies neurodégénératives, qu'elles soient progressives ou aiguës. Elle se distingue des autres types de mort cellulaire par différents critères moléculaires, dont la fragmentation internucléosomale de l'ADN. Ces fragments ont été retrouvés dans les lésions d'infarctus cérébral chez l'homme indiquant ainsi la participation de l'apoptose aux lésions ischémiques (10).

L'apoptose étant un processus évolutif, la pénombre a longtemps été considérée comme la seule région susceptible de bénéficier d'un traitement neuroprotecteur, alors que le cœur d'un infarctus semblait hors de portée thérapeutique du fait de sa nature nécrotique. De multiples observations structurales et biochimiques remettent actuellement en cause cette dichotomie. Les neurones présents au cœur d'un infarctus cérébral comportent certaines caractéristiques d'apoptose telles que l'activation de différentes familles moléculaires, dont celle des caspases (11), et la préservation de l'intégrité membranaire (alors que les membranes sont dégradées dans la nécrose). Le cœur d'un infarctus comporte donc des traits apoptotiques et serait, au même titre que la pénombre, susceptible d'être protégé par des agents anti-apoptiques si l'administration des drogues pouvait être effectuée à temps. L'approche anti-caspase fait actuellement l'objet d'essais cliniques intéressants (12).

CLINIQUE

Evolution du concept d'AIT

Le terme d'accident ischémique transitoire (AIT) fait référence à la survenue secondaire d'un déficit neurologique focal d'origine ischémique, régressant totalement en moins de 24 heures. C'est un excellent signe avant coureur d'infarctus

cérébral (15 à 30 % des infarctus cérébraux sont précédés par des AIT), permettant de mettre en œuvre une prévention de l'accident ischémique constitué (AIC) ou infarctus cérébral. Des travaux récents consacrés aux AIT ressortent deux messages principaux :

Le premier : est le caractère obsolète du critère de durée des symptômes : en effet sur le plan clinique un AIT dure moins de 5 mn dans environ un quart des cas et moins d'une heure dans environ 60 % des cas. Sur le plan physiopathologique, la limite temporelle de 24 heures ne permet pas de préjuger du caractère réversible ou non des lésions ischémiques cérébrales. Des symptômes cliniques transitoires similaires peuvent correspondre à des altérations tissulaires allant d'une perturbation de la transmission synaptique et un œdème cytotoxique précoce à des lésions parenchymateuses définitives. Chez 30 à 50 % des patients ayant un AIT récent, L'IRM de diffusion permet actuellement d'identifier des lésions correspondant aux signes cliniques (13). Enfin sur le plan des prises de décision, la limite temporelle de 24 heures n'est pas adaptée à la prise en charge en urgence des AIC. Elle peut en effet inciter à attendre une régression spontanée éventuelle et manquer la fenêtre thérapeutique, limitée à quelques heures, du traitement thrombolytique.

Une nouvelle définition des AIT, fondée non plus sur un critère temporel, mais sur un critère lésionnel, a récemment été proposée (14): « Un 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, sans preuve d'infarctus aigu ». Cette définition établit, entre l'AIT et l'infarctus cérébral, une distinction similaire à celle du syndrome coronaire aigu avec ou sans infarctus du myocarde. Elle véhicule ainsi la notion d'urgence et encourage la réalisation d'une imagerie cérébrale.

Le deuxième est la confirmation de l'augmentation du risque d'infarctus cérébral dans les heures et les jours suivant l'AIT, conférant ainsi à l'AIT, un véritable statut d'urgence médicale, et nécessitant la mise en œuvre rapide d'une prévention secondaire par les antiplaquettaires, les anticoagulants ou la chirurgie carotide, selon les résultats du bilan étiologique. Le bénéfice de la chirurgie carotide est plus important (et ses risques similaires), si elle est réalisée tôt après un AIT ou un infarctus non invalidant (15). Ainsi, la recherche d'une sténose carotide serrée doit être réalisée en urgence et la chirurgie carotide doit suivre sans délai, si elle est indiquée.

Les recommandations françaises récentes des experts de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) (2004) (16), sont :

- 1- considérer l'AIT comme une urgence diagnostique et thérapeutique ;
- 2- réaliser en urgence une imagerie cérébrale et un bilan étiologique chez tout patient ayant présenté un AIT récent ;
- 3- débiter au plus vite, dans l'attente des résultats du bilan étiologique, un traitement par aspirine, à la dose d'attaque de 160-300mg/j, en l'absence de contre-indication et après avoir réalisé en urgence une IRM ou un scanner cérébral.

La prise en charge du patient est réalisée au mieux dans un centre spécialisé en pathologie neuro-vasculaire réunissant les

compétences humaines et le plateau technique adéquat.

Microsaignements (Microbleeds)

Les séquences IRM en écho de gradient ou T2* permettent la détection de microhémorragies qui apparaissent sous forme d'un hypo signal punctiforme dû aux propriétés paramagnétiques de l'hémossidérine. Ces anomalies témoignent de l'existence d'une micro angiopathie et s'associent aux infarctus lacunaires et à une leucoencéphalopathie. Elles participent au déclin cognitif. Le principal facteur de risque est l'hypertension artérielle. Les microsaignements sont également retrouvés dans d'autres affections : angiopathie amyloïde, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) (17). Les données de la littérature demeurant hétérogènes. L'impact clinique et thérapeutique de ces anomalies reste incertain. Nous ne disposons pas d'arguments significatifs pour interdire l'utilisation des agents antiagrégants, anticoagulants ou thrombolytiques chez les patients présentant ces foyers micro hémorragiques. Leur présence dans le cadre d'une angiopathie amyloïde documentée constitue un facteur de gravité de cette affection. Dans ce cas, l'usage des antiagrégants doit être évité. Les principes généraux de prévention cérébro-vasculaire restent applicables, en particulier le traitement de l'hypertension artérielle.

TA et choix de l'antihypertenseur à la phase initiale de l'AVC

L'hypertension est fréquente à la phase précoce des AVC (environ 70 %) (18). Chez la plupart des patients, la pression artérielle ne doit pas être abaissée sauf si la systolique dépasse 220 mm Hg ou la diastolique dépasse 120 mm Hg. En effet, l'autorégulation de la circulation cérébrale au niveau et autour de la zone d'ischémie est altérée et le flux sanguin régional varie avec les changements de la pression de perfusion. Il en résulte, en cas de baisse intempestive de la tension artérielle, un risque d'extension de la lésion cérébrale. Dans la plupart des cas, la pression artérielle se normalise en 1 à 2 semaines. L'abaissement de la pression sanguine au sein de la zone infarctée est délétère, tout particulièrement chez les patients présentant des chiffres tensionnels élevés de façon chronique, chez qui l'autorégulation du débit sanguin cérébral est totalement modifiée.

En urgence, le choix de l'antihypertenseur est important (tableau 2). Les agents anti-adrénergiques comme la Clonidine (Catapressan®) ou les alpha ou bêta- bloquants de courte durée d'action comme le Labétalol (Trandate®) ou l'Urapidil (Eupressyl®), sont préférables. Par contre, il faut éviter le Nitroprussiate de Sodium (Nipride®), la Dihydralazine (Nepressol®), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs calciques, dont l'effet vasodilatateur cérébral tend à augmenter la pression intra crânienne (18). Seule la Nicardipine (Loxen®) inhibiteur calcique très maniable est recommandé, il permet une diminution progressive de la pression artérielle. La dose moyenne utilisée à la seringue électrique varie entre 8 et 15 mg/h. Pour un contrôle rapide de la PA (avant thrombolyse par exemple), commencer à 5 mg/h en augmentant de 2,5 mg/h-

toutes les 5 minutes sans dépasser 15 mg/h, seul ou en association avec le labétalol. Il réduit l'ischémie coronaire et cérébrale. Selon les recommandations de l'American Heart Association et en cas d'infarctus cérébral, la réduction de la PA ne doit pas dépasser plus de 20 % dans les premières 24 heures. Si l'AVC est hémorragique et objectivé radiologiquement, l'abstention thérapeutique est aussi de rigueur, en suggérant un abaissement de la PA si celle-ci dépasse 200 mmHg de systolique ou 120 mmHg de diastolique. Nitroprussiate, labétolol, nicardipine et fénoldopam sont alors utilisables (19).

Tableau 2 : Traitement anti-hypertenseur à la phase aigüe de l'ischémie cérébrale.

TA systo < 220 mm Hg	Pas de traitement
TA diasto < 120 mm Hg	
TA systo > 220 ou	Clonidine 0,075 mg SL
TA diasto > 120 ou	Urapidil 12,5 mg IV
Les 2 à des mesures répétées	Nicardipine 5 à 15mg/h SE

IV: intraveineux, SL: sublinguale, SE: à la seringue électrique

Examens complémentaires

Actualités en Radiologie

Depuis 1985, on a vu l'entrée progressive des premières IRM, au début avec des séquences T1, T2 puis la séquence de diffusion et enfin l'ARM et l'IRM de perfusion. Après le PET-scan (1986), l'IRM fonctionnelle apparue au début des années 90 s'est avérée d'un intérêt clinique évident. Les années 2000 ont été marquées par la mise en routine de ces techniques d'IRM. Le développement de celles-ci, accompagnées de l'échodoppler et de l'angio TDM, a permis une réduction considérable du nombre d'artériographies conventionnelles. Angioscanner multi-barrettes : des vaisseaux du cou à la moelle

L'apparition des détecteurs à 64 barrettes permet de porter les performances des angioscanners à des niveaux difficilement imaginables il y a quelques années (fig.3). Plusieurs études ont montré la très nette supériorité de cet examen au doppler et à l'angio IRM dans l'exploration des troncs supra-aortiques, en particulier pour déterminer l'aspect précis de la plaque d'athérome et son risque emboligène. Il permet également de détecter les lésions traumatiques des carotides (dissection) en cas de polytraumatisme où leur fréquence est évaluée à 4,5% (particulièrement en cas de traumatisme du crâne ou du rachis). Il faut noter la réduction du coût et de la néphrotoxicité de cet examen du fait de l'augmentation de la vitesse d'acquisition couplée à l'utilisation d'injecteurs double corps permettant ainsi de diminuer la quantité d'iode injectée.

L'angioTDM médullaire se développe aussi, l'application la plus simple dans ce domaine étant le repérage pré-opératoire de l'artère d'Adamkiewicz dans la chirurgie aortique.

IRM 3 teslas

- Les mesures de volume d'infarctus cérébral en diffusion et perfusion permettant la mise en évidence d'un mismatch, sont très reproductibles d'un radiologue à l'autre, et sont très prédictives de l'évolution des patients thrombolysés pour une occlusion de l'artère cérébrale moyenne, avec un bon pronostic en dessous de 70 cm³ à 24 heures et 90 jours, et une mortalité majeure au dessus de 70 cm³ (fig.4).

- L'IRM haute résolution permet actuellement de visualiser la plaque d'athérome des artères intra-crâniennes sous la forme d'un épaississement de la paroi quantifiable par un logiciel dédié (M'ATHTM).

- L'augmentation du champ magnétique apporte aussi un bénéfice certain dans la détection des lésions de très petite taille.

Marqueurs biologiques de l'AVC au stade précoce

Figure 3 : A : TDM cérébrale sans PC : zone hypodense d'infarctus récent de la région operculo-frontale droite, sans composante hémorragique
B : angiographie tomodensitométrique avec reconstructions VRT: occlusion de l'artère carotide interne droite compatible avec une dissection

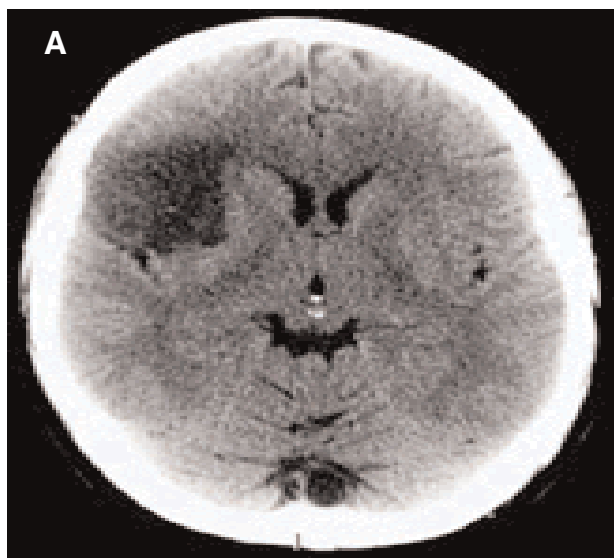


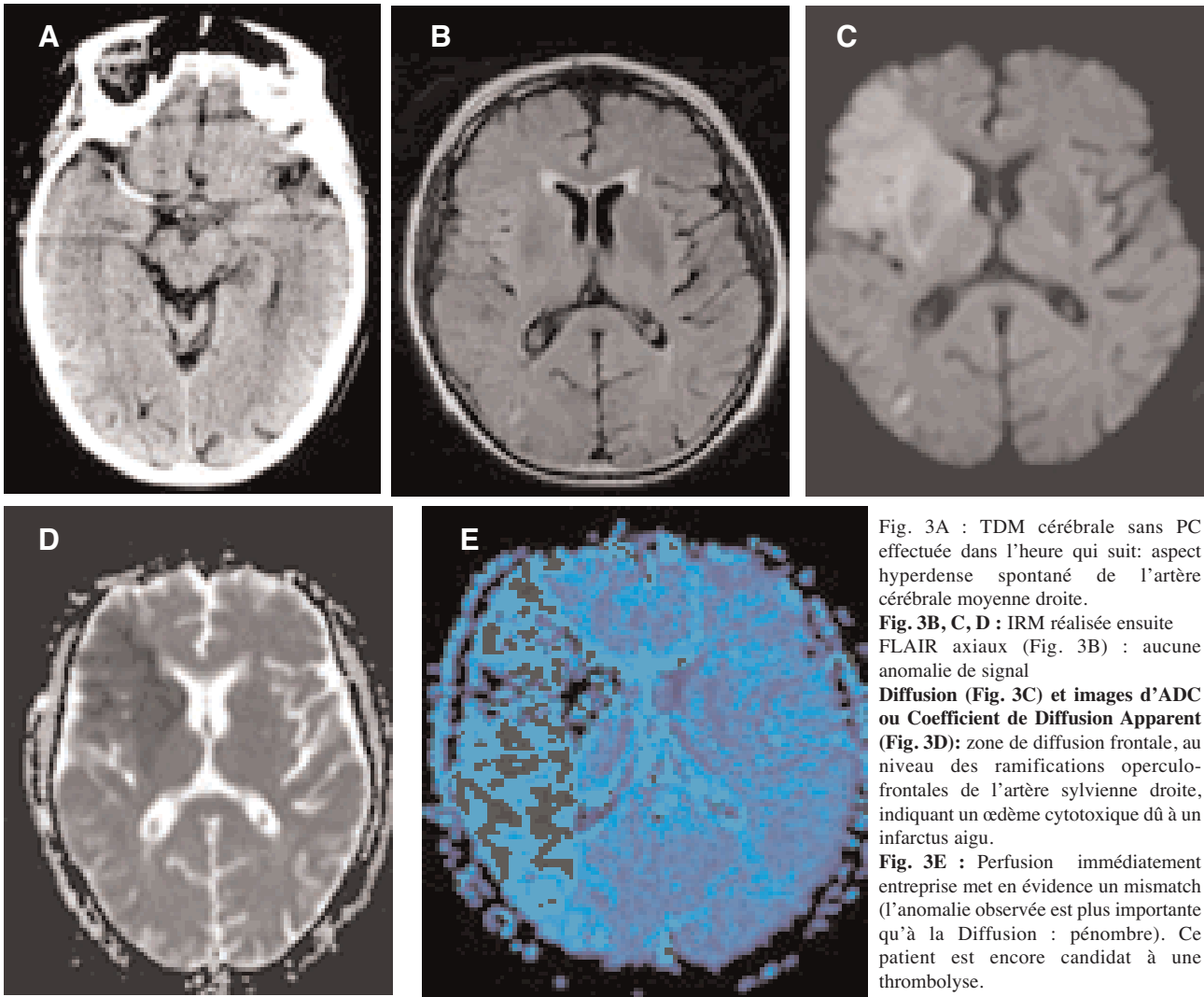
Figure 4 : Homme de 71 ans hospitalisé pour un hémisindrome gauche aigu.

Fig. 3A : TDM cérébrale sans PC effectuée dans l'heure qui suit: aspect hyperdense spontané de l'artère cérébrale moyenne droite.

Fig. 3B, C, D : IRM réalisée ensuite FLAIR axiaux (Fig. 3B) : aucune anomalie de signal

Diffusion (Fig. 3C) et images d'ADC ou Coefficient de Diffusion Apparent (Fig. 3D); zone de diffusion frontale, au niveau des ramifications operculo-frontales de l'artère sylvienne droite, indiquant un œdème cytotoxique dû à un infarctus aigu.

Fig. 3E : Perfusion immédiatement entreprise met en évidence un mismatch (l'anomalie observée est plus importante qu'à la Diffusion : pénombre). Ce patient est encore candidat à une thrombolyse.

Le développement d'un outil biologique diagnostique fiable et simple, utilisable en pré-hospitalier ou aux urgences, pourrait permettre l'orientation plus rapide de patients vers les Unités Neuro-Vasculaires. Dans l'étude de Montaner (20), la combinaison de différents biomarqueurs : Caspase 3, D-dimères et molécule RAGE (récepteurs des produits avancés de la glycation), s'est avérée spécifique pour le diagnostic d'AVC à 87,2 % et sensible à 44,3 % et a une valeur prédictive positive de 97,3 %.

La société Biosite, qui commercialise déjà plusieurs tests de diagnostic rapide pour l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque, a annoncé récemment la mise sur le marché très prochainement d'un test de diagnostic biologique rapide pour les AVC.

Blanco a démontré l'augmentation des taux sériques de

fibronectine C et de matrix metalloproteinase-9 (MMP9) en cas de transformation hémorragique d'un infarctus cérébral (21).

Etiologies

Athérosclérose de l'aorte thoracique

Au début de la dernière décennie et après l'introduction des techniques d'échographie cardiaque transoesophagienne (ETO), l'athérome de l'aorte thoracique a été formellement reconnu comme une importante source d'embolie cérébrale et d'embolie systémique (22). Il est très probable que dans l'ère pré- ETO, cette entité englobait une partie des infarctus cérébraux dits -de cause indéterminée- ou cryptogéniques. Les études randomisées établissant une conduite thérapeutique adéquate manquent ; néanmoins, la warfarine et les statines ont démontré leur efficacité dans plusieurs études rétrospectives.

En revanche les critères diagnostiques et le mauvais pronostic de l'athérome aortique sont établis (23).

Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

Yaggi et al (24) ont récemment confirmé que le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est un facteur de risque indépendant d'AVC et de mortalité.

Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie lysosomiale de surcharge liée à l'X. Une des causes majeures de handicap dans cette maladie est la survenue d'infarctus cérébraux, notamment dans le territoire vertébro-basilaire. Garzuly et al (24) ont rapporté une famille hongroise avec neuf patients analysés sur trois générations pour la maladie de Fabry dont six avaient un mégadolicho-tronc basilaire (MDTB). Parmi ces six, deux sont décédés, un d'un infarctus cérébral à 51 ans et l'autre d'hémorragie sous arachnoïdienne par rupture du MDTB à 44 ans. L'analyse génétique a montré que le gène de l'alpha-galactosidase portait une nouvelle mutation non sens conduisant à un remplacement de la leucine par une proline en position 16. Il est important de rappeler qu'il existe dans la maladie de Fabry un traitement par remplacement enzymatique dont certaines études suggèrent une efficacité dans la prévention des infarctus cérébraux.

Nouvelles affections héréditaires des petits vaisseaux du SNC

Différentes maladies héréditaires des petits vaisseaux cérébraux (MHVC) peuvent être responsables d'infarctus lacunaires associés à une leucoencéphalopathie. La plus fréquente est CADASIL due à des mutations du gène Notch 3 : c'est une artériopathie systémique responsable d'accidents ischémiques cérébraux, de crises de migraine avec aura, évoluant vers une démence progressive de type sous cortical. La maladie survient à l'âge adulte et se caractérise à la biopsie cutanée par des dépôts granuleux.

D'autres MHVC ont été identifiées en particulier :

- CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy);
- maladies héréditaires vasculaires rétinienne et cérébrales : cerebroretinal vasculopathy; hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke syndrome (HERNS) ;
- formes familiales d'angiopathie amyloïde.

Une nouvelle MHVC détectée au sein d'une grande famille originaire de la région Nord du Portugal a récemment été décrite (26). Elle se caractérise par la survenue d'infarctus cérébraux lacunaires, à un âge relativement jeune (46 à 52 ans) en dehors de tout facteur de risque vasculaire. Il n'a pas été enregistré de démence dans cette famille, ni d'antécédent de migraine, l'implication du gène Notch 3 est définitivement exclue et la biopsie cutanée est normale. L'IRM met en évidence des infarctus lacunaires et des hypersignaux diffus de la substance blanche (SB) chez les sujets ayant présenté des déficits neurologiques. Chez d'autres asymptomatiques, des hypersignaux étendus de la SB et des microsaignements

(microbleeds) ont été notés. La transmission est incertaine mais pourrait être autosomique dominante.

TRAITEMENT

Il y a vingt ans, on ouvrait les premières Unités Neurovasculaires (UNV). On ne connaissait pas alors l'efficacité de ces structures de soins. L'étude publiée dans le Lancet en 1993 (27) sur la diminution de la morbidité des AVC au sein des UNV a été un grand pas, démontrant l'intérêt de ces Unités. Ensuite est venu la structuration des soins avec le développement aux USA et en Europe des UNV et l'organisation des filières de soins avec une réduction de moitié (30% versus 15%) de la morbi-mortalité des AVC.

Les années 90 ont été riches en essais cliniques de neurologie vasculaire. De très nombreux travaux ont été consacrés à la prévention et au traitement à la phase aiguë des AVC.

Traitement préventif :

Lutte contre les facteurs de risque vasculaires

1) L'HTA :

Le facteur de risque principal des AVC est l'HTA: 60 % des AVC après 60 ans surviennent chez des patients ayant une TA > 140/90 mm Hg (1). La prévention et l'abaissement de la TA sont parfaitement efficaces puisque l'on estime qu'une diminution de la PA systolique de 10 mm Hg et de la diastolique de 5 mm Hg entraîne une diminution de 30 % des AVC (1). La TA optimale selon l'étude FRAMINGHAM (28), devrait être <120/80 mm Hg et selon l'étude PROGRESS (29) de 115/64 mm Hg. Les chiffres de pression artérielle actuellement considérés comme « optimaux » sont donc inférieurs ou égaux à 120/80. La prise en charge de l'HTA a été améliorée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui ont montré leur intérêt en prévention secondaire au cours de l'étude PROGRESS (29). Dans l'étude HOPE (30), une réduction de 61 % des AVC fatals et de 24% des AVC non fatals a été mise en évidence sous ramipril ; une diminution significative d'atteinte fonctionnelle et de troubles de la conscience par rapport au groupe témoin a été notée dans cette même étude.

2) Dyslipidémies et statines

Plusieurs essais cliniques randomisés avec les statines (HMG-CoA inhibitor) et des méta analyses ont prouvé que les statines réduisaient l'incidence de tous les AVC confondus avec 21% de réduction du risque relatif (RR). Il a été démontré que ces résultats étaient essentiellement dus à la réduction du LDL cholestérol. Il a également été démontré que les statines offraient d'autres bénéfices indépendants du taux lipidique de base ; il s'agit de la stabilisation des plaques d'athérosclérose, un effet anti-inflammatoire, un effet anti-thrombotique, un renforcement de la réactivité vasomotrice (31).

L'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SPARCL) a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance d'une forte dose d'atorvastatine (Tahor®) (80 mg), en prévention de la récurrence de l'infarctus cérébral (32). Le bénéfice des statines pour l'athéromatose et les dyslipidémies ne fait plus actuellement de doute. D'autres travaux ont démontré le rôle neuroprotecteur des statines à la phase aiguë de

l'infarctus cérébral chez le rat (33).

3) Le diabète

Il est confirmé qu'il n'y a pas de réduction significative du risque d'AVC par le contrôle intensif de la glycémie chez le diabétique, mais par une intervention multifactorielle intensive sur les autres facteurs de risque vasculaire évoluant en parallèle, qui majorent le risque. Ainsi, les valeurs cibles pour le diabétique doivent être : une TA < 130/80 mm Hg, triglycérides < 150 mg/dl, LDL-cholestérol < 100 mg/dl, HDL > 140 mg/dl, hémoglobine glycosylée < 7 % (34).

4) Le tabac

La nouveauté est la démonstration que le tabagisme passif est également un facteur de risque d'AVC et que l'imputabilité du tabac est en augmentation dans le monde en raison de l'accroissement du tabagisme : actuellement, 10% des AVC sont imputables au seul tabac (34). Le risque d'AVC diminue ou disparaît après 2 à 5 ans sans tabac (1).

5) L'hormonothérapie

L'hormonothérapie substitutive post ménopausique augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (RR 1.3) (WHI (36) et HERS (37))

6) Autres mesures

Ne pas dépasser la consommation d'un verre de vin par jour pour les femmes et deux verres de vin pour les hommes, surveiller son poids, privilégier dans l'alimentation : les fruits, les légumes, le poisson et les céréales, avoir une activité physique régulière qui diminue le risque de 40%. Curieusement, se faire vacciner contre la grippe après 65 ans est associé à une diminution du risque d'AVC de 20% (38).

Si toutes ces mesures étaient appliquées le chiffre global des AVC serait abaissé de 50% (1).

Anti-thrombotiques

Entre 1994 et 1996, des travaux permettent une meilleure compréhension du rôle de l'athérome aortique dans les AVC (22, 39). D'autre part, l'étude EAFT (40) permet d'améliorer la compréhension et la prévention primaire et secondaire dans les AVC liés à une fibrillation auriculaire.

1) L'étude WHS (41) a démontré qu'en prévention primaire chez la femme, l'Aspirine diminue le risque d'infarctus cérébral mais ne diminue pas le risque d'infarctus du myocarde contrairement à ce qui a été observé chez l'homme.

2) L'étude CAPRIE (42) a démontré l'efficacité d'un nouvel antiagrégant plaquettaire, le Clopidogrel. On teste maintenant des « cocktails » d'antiagrégants et/ou d'autres anti thrombotiques.

3) Deux études récentes consacrées à l'association Aspirine-Clopidogrel (MATCH (43), CHARISMA (44)), n'ont pas montré de supériorité de cette association sur soit l'Aspirine seul, soit le Clopidogrel seul. L'association Aspirine Clopidogrel chez les patients à haut risque vasculaire et ayant un AIC récent ou un AIT récent ne réduit pas de manière significative le risque d'événements vasculaires. L'association d'Aspirine augmente le risque de saignement majeur et aggrave le pronostic vital (43).

4) WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intra Cranial Disease) (45)

Cette étude randomisée en double aveugle a comparé un anti-

coagulant classique (la coumarine) avec un INR entre 2 et 3, à l'aspirine à la dose de 300 mg/j au cours des sténoses athéromateuses intracrâniennes. L'étude a été arrêtée prématurément devant la survenue d'hémorragies cérébrales dans le groupe coumarine.

Enderteriectomie carotidienne

L'intérêt de la chirurgie carotidienne dans les sténoses serrées symptomatiques a été démontré par les études ECST (46) et NASCET (47) en 1991.

Concernant les sténoses asymptomatiques, une méta analyse a montré un bénéfice significatif chez l'homme au-delà de 60% de degré de sténose mais pas chez la femme (48). L'indication de l'enderteriectomie doit être examinée au cas par cas, le risque d'AVC étant de 2% par an, le risque chirurgical du même ordre (une mortalité chirurgicale et périchirurgicale de 2,3%) et le pronostic légèrement meilleur chez l'homme que chez la femme.

Chirurgie et stent

Les résultats des études comparant chirurgie et stenting ne sont pas univoques.

1) L'étude SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients with High Risk of Endarterectomy) a comparé stent et endarteriectomie sur 334 patients ayant une sténose soit symptomatique supérieure à 50%, soit asymptomatique supérieure à 80% (49).

L'incidence d'événements indésirables dans les suites de la pose de stent était de 12%, alors qu'elle était de 20% après endarteriectomie. La revascularisation carotidienne était en revanche nettement meilleure dans le groupe endarteriectomie.

2) L'étude SPACE (Stent-protected percutaneous angioplasty of the carotide versus Endarterectomy) (50) multicentrique européenne a montré l'absence de différence significative entre le stenting et l'endarteriectomie carotidienne dans le traitement des sténoses carotidiennes symptomatiques, en terme de bénéfice. Les auteurs rapportent la survenue plus fréquente d'événements ipsilatéraux dans les procédures avec stenting versus endarteriectomie (6,84% versus 6,34% ; OR : 1,09 [0,69-1,72]).

3) L'étude EVA-3S (Endarterectomy versus angioplasty in Patients with severe symptomatic carotid stenosis) (51), multicentrique française randomisée a montré une augmentation du risque relatif de survenue d'un infarctus cérébral ou d'un décès dans les 30 jours après-stenting carotide par rapport à l'endarteriectomie carotidienne. En revanche, le stenting induit moins de complications locales (1,5% versus 10,5% pour le groupe chirurgie).

Prévention des embolies cardiaques

Les études SPORTIF III et V (52), (53) ont concerné des patients ayant des troubles du rythme cardiaque et/ou une cardiopathie emboligène, et ont comparé le ximelagatran à la warfarine. Le ximelagatran n'a pas été approuvé par la FDA à cause de sa toxicité hépatique malgré une efficacité identique. Les AVK sont donc toujours indiqués avec un INR entre 2 et 3 et réduction des facteurs de risque, sinon l'Aspirine lorsque le risque vasculaire est faible ou s'il existe une contre-indication

aux AVK.

Fermeture des foramens perméables par voie percutanée

Les progrès de l'échographie cardiaque ont également permis de préciser les anomalies septales inter auriculaires (anévrisme du septum inter auriculaire et foramen ovale perméable) dans la genèse des AVC avec la possibilité aujourd'hui d'occlusion des foramens perméables par voie percutanée.

Traitement curatif

Médicaments

Les années 90 sont également celles de la thrombolyse intraveineuse et intra artérielle. La thrombolyse par le rt-PA (Actilyse®) en IV réduit le critère mortalité-handicap d'environ 50%. Pour sept patients traités, un ne conservera aucune séquelle. Les méthodes les plus récentes d'angiographie interventionnelle permettent maintenant la fragmentation mécanique du thrombus. Une méta-analyse de toutes les études du rt-PA a confirmé que l'efficacité maximale était obtenue dans l'heure et demie qui suit le début des symptômes et que cette efficacité était encore augmentée par les ultrasons. Divers dispositifs d'embolectomie ont été mis au point mais aucune étude randomisée n'a encore été effectuée.

L'idée d'envisager l'utilisation d'autres thrombolytiques en clinique notamment d'un analogue du t-PA n'ayant pas d'effet direct sur le récepteur NMDA mais conservant son efficacité thrombotique, a permis l'étude du DSPA (Desmoteplase®) qui, donnée jusqu'à 9 heures après l'infarctus cérébral chez des patients ayant un mismatch en IRM, a donné des résultats très intéressants dans une étude de phase II. Les résultats de la phase III en cours sont attendus avec impatience (9). En revanche, l'Abciximab n'a pas tenu ses promesses puisque l'étude de phase III qui était en cours a été arrêtée en raison du risque hémorragique accru.

L'année 2005 a été marquée par le lancement d'une grande étude de phase III (NOVOSEVEN) avec le facteur VII recombinant activé dans les 4 premières heures de l'AVC hémorragique (54). Elle a montré une diminution très significative du risque de majoration de l'hématome intracérébral, une diminution de la mortalité et de l'invalidité par rapport au placebo. Ce résultat est particulièrement novateur pour une pathologie fréquente, dont le pronostic est plus sévère encore que les accidents ischémiques cérébraux et pour laquelle jusqu'à présent on était dépourvu de toute thérapeutique spécifique.

Après l'étude SAINT I (Acute Ischemic NXY Treatment) (55) qui a montré l'innocuité et l'intérêt du NXY-059 sur le handicap à J90 dans l'infarctus cérébral, l'étude SAINT II est attendue pour confirmer ou non l'efficacité du NXY-059 dans la neuroprotection au stade aigu de l'infarctus cérébral.

L'étude SATIS (The Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke): Cette étude de phase II, dont les résultats ont été présentés au cours de la 15^e European Stroke Conference (ESC) en 2006 et dont la publication est imminente a été citée par Bukow et al (56). Elle avait pour but de comparer le tirofiban par voie IV (un inhibiteur des récepteurs plaquettaires GPII b-III) versus placebo dans les 22 heures suivant la survenue d'un

AVC chez les patients avec un NIHSS située entre 4 et 18. L'objectif était avant tout de vérifier les effets indésirables du traitement. Les résultats ont été la survenue d'hémorragies dans 28% des cas; et bien qu'elles aient été plus fréquentes dans le groupe tirofiban, il n'y a pas eu de différence de mortalité entre les 2 groupes. A 5-6 mois il y avait une diminution de la mortalité (2,4% versus 8,7%). Enfin, le handicap mesuré par le mRS et l'échelle de Barthel était similaire dans les deux groupes.

Craniectomie

L'étude multicentrique randomisée, allemande DESTINY (57), a comparé la craniectomie décompressive au traitement conventionnel chez 32 patients âgés de 18 à 60 ans ayant un infarctus sylvien malin. Le résultat est une nette supériorité de la chirurgie sur le traitement conventionnel, avec une survie de 88% chez les patients opérés, contre 47% chez les patients ayant reçu le traitement conventionnel.

Traitement de l'hémorragie méningée

Pour les hémorragies méningées, une grande étude internationale (ISAT) (58) a montré que le traitement endovasculaire des anévrysmes artériels cérébraux était supérieur au traitement chirurgical aussi bien en terme de mortalité que de dépendance.

Traitement de l'hémorragie cérébrale

Une grande étude randomisée internationale (59) a montré que la chirurgie précoce au cours des hémorragies cérébrales n'apportait pas de bénéfice par rapport au traitement médical standard à l'exception des hémorragies corticales situées à moins d'un cm de la surface.

Rééducation physique et réadaptation neurologique

a- Principales évolutions durant ces 20 dernières années

La rééducation en neurologie a été marquée au début des années 1980 par deux grandes révolutions. La première a été le début de l'évaluation des pratiques de médecine physique et réadaptation (MPR) qui n'existait quasiment pas avant cette période. Ainsi, les techniques de rééducation ont commencé à être standardisées et évaluées. La rééducation est alors passée d'une ère où les techniques de rééducation étaient appliquées de façon intuitive à une ère d'évaluation où elles devaient être validées. De cette évaluation, est né un début de réponse plus objective sur la manière de rééduquer un aphasique, une hémiparésie, un trouble moteur... ; des programmes de rééducation plus adaptés aux attentes et besoins des patients. Toutes ces descriptions et évaluations ont été permises en grande partie grâce à l'arrivée de technologies d'évaluation de la rééducation, du mouvement, de la marche, de la préhension, de l'équilibre. Ces technologies vont de la plateforme d'équilibre à l'analyse tridimensionnelle du mouvement.

La deuxième révolution a été la meilleure connaissance de la plasticité cérébrale sur laquelle on s'appuie désormais pour développer de nouvelles stratégies de rééducation.

b- les programmes de rééducation ont-ils changé également ?

La rééducation est devenue plus intensive, avec des exercices

très diversifiées basés sur la nécessité d'apprentissage des gestes et attitudes perdus. Désormais, on pense et la preuve tend à être apportée, que les gestes doivent être répétés, qu'il ne faut pas abandonner d'emblée en se basant sur des idées

d'impossibilité de rééduquer certaines séquences motrices ou autres. On donne moins de limite à la récupération. On laisse en fait plus de chances aux patients.

RÉFÉRENCES

1. Marie-Germaine Bousser. Les actualités neurovasculaires: facteurs de risque, prévention, thérapeutiques. *La Neurologie libérale* 2005; 17: 7-11
2. Redgrave JNE et al. The importance of inflammation in symptomatic carotid plaque. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19 :13.
3. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Neuroepidemiology* 1999;18:185-93.
4. Ebrahim S. et al. Serum cholesterol, haemorrhagic and ischemic stroke: the Korean National Health Service Prospective Cohort Study. *Cerebrovascular Dis* 2005; 19:15.
5. Baron J C. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutical interventions. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 2-8
6. Nagai N, De Mol M, Lijnen HR, Carmeliet P, Collen D. Role of plasminogen system components in focal cerebral ischemic infarction: a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 1999; 99: 2440-44
7. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lipton SA. Tissue plasminogen activator (t-PA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and t-PA deficient mice. *Nat Med* 1998; 4: 228-31
8. Nicole O, Docagne F, Ali C, Margaill I, Carmeliet P, MacKenzie ET, Vivien D, Buisson A. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* 2001; 7: 59-64.
9. Liberatore GT, Sanson A, Bladin C, Schleuning WD, Medcalf RL. Vampire bat salivary plasminogen activator (Desmoteplase®): A unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke* 2003; 34: 537-43.
10. Love S. Apoptosis and brain ischemia. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 267-82.
11. Benchoua A, Guegan C, Couriaud C et al. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. *J Neurosci* 2001; 21: 7127-34.
12. Choong IC, Lew W, Lee D. et al. Identification of potent and selective small-molecule inhibition of caspase-3 through the use of extended tethering and structure based drug design. *J Med Chem* 2002; 45: 5005-22.
13. Saver JL, Kidwell C. Neuroimaging in TIAs. *Neurology* 2001; 62: S22-S25.
14. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack. Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
15. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004; 35: 2855-2861.
16. ANAES. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. Recommandations professionnelles. www.anaes.fr 2004
17. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 550-55.
18. Hacke W. Intensive care in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 18-23.
19. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for the healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 1588-601.
20. Montaner J et al. Biochemical diagnosis of acute stroke using a panel of plasma biomarkers. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 47.
21. Blanco M et al. Microalbuminuria and molecular predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 47-48.
22. Amarenco P, Cohen A. Atherosclerosis of the aortic arch: a possible new source of cerebral embolism. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1994; 43: 278-81.
23. Casella G, Greco C, Perugini E, Pallotti MG, Pavesi PC, Di Pasquale G. Atheromatosis of the thoracic aorta and risk of stroke. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006; 7:309-16.
24. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 10: 2034-41.
25. Garzuly F, Maródi L, Erdős M, Grubits J, Varga Z, Gelpi E, Rohonyi B, Mázló M, Molnár A, Budka H. Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Brain* 2005; 128: 2078-83.
26. Verreault S, Joutel A, Riant F, Neves G, Rui Silva M et al. Une nouvelle affection héréditaire des petits vaisseaux du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 1: 1S9-1S10.
27. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342:395-8.
28. Wittman JC, Kannel WB, Wolf PA, Grobbee DE, Hofman A, D'Agostino RB, Cobb JC. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol*. 1990; 66: 1060-4.
29. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033-41.
30. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53.
31. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, López-Chozas JM, Jiménez-Hernández MD. Statins and cerebrovascular disease: new perspectives in stroke prevention. *Rev Neurol*. 2007; 44: 95-100.
32. SPARCL investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59
33. Nagaraja TN, Knight RA, Croxson RL, Konda KP, Fenstermacher JD. Acute neurovascular unit protection by simvastatin in transient cerebral ischemia. *Neurol Res*. 2006; 28: 826-30.
34. Tonk M, Haan J. A review of genetic causes of ischemic and hemorrhagic stroke. *J Neurol Sci*. 2007; 257: 273-9.
35. Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao YT, Li Q, Zheng W. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2005; 161: 213-8.

36. Mullges W. [Cerebral risks in hormone replacement therapy in postmenopausal women. WHI Study]. *Internist (Berl)*. 2004; 45: 228-30.
37. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004; 35: 2644-7.
38. Rouaud O, Contegal F, Benatru I, Couvreur G, Osseby GV, Pinoit JM, Terriat B, Moreau T, Pfitzenmeyer P, Giroud M. Specificity of stroke in the elderly: clinical characteristics and impact on care. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005; 3:147-55.
39. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218-24.
40. EAFT Study Group. European Atrial Fibrillation Trial. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46: 159-65.
41. Rexrode KM, Lee IM, Cook NR, Hennekens CH, Buring JE. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000; 9:19-27.
42. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events CAPRIE. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 16; 348: 1329-39.
43. Diener HC, Bougossavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH). *Lancet* 2004; 364: 331-37.
44. Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004; 148: 263-8.
45. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1305-16.
46. Ferro JM, Oliveira V, Melo TP, Crespo M, Lopes J, Fernandes e Fernandes J, Damiao A, Campos J. Role of endarterectomy in the secondary prevention of cerebrovascular accidents: results of the European Carotid Surgery Trial (ECST). *Acta Med Port* 1991; 4: 227-8.
47. Gasecki AP, Hachinski VC, Mendel T, Barnett HT. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Review of the European and North American Symptomatic Carotid Surgery Trials. *Nebr Med J*. 1992; 77: 121-3.
48. Rothwehl PM: Lack of epidemiological data on secondary stroke prevention. *Lancet Neurol* 2005; 9: 580-86.
49. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RC et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501.
50. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
51. EVA-3S Investigators. Endarterectomy vs. Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 62-5.
52. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, Albers GW. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007; 38: 874-80.
53. Diener HC; Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 279-93.
54. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352 : 777-85.
55. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hårdemark HG, Wasiewski WW; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2006; 354:588-600.
56. Bukow SC, Daffertshofer M, Hennerici MG. Tirofiban for the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7:73-9.
57. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W; DESTINY Study Group. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007; 38: 2518-25.
58. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366:809-17.
59. Lapchak PA, Araujo DM. Advances in hemorrhagic stroke therapy: conventional and novel approaches. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007; 12:389-406.

