

## Classification des accidents vasculaires cerebraux ischemiques: revue

*Classification of ischemic stroke: review*

Khalil Hamzi, Sellama Nadifi

Laboratoire de Génétique Médicale, FMPC, UH2C Casablanca

**Mots clés:** Accidents vasculaires, classification.

**Key words:** Ischemic stroke, classification.

### Resume

La classification internationale TOAST est basée sur les mécanismes étiologiques des AVC ischémiques. Elle classe les causes en 5 groupes, La fréquence relative des différentes causes est difficile à évaluer car elle dépend des critères de définition de certaines pathologies et de la place accordée aux affections dont le lien de causalité avec l'AVC n'est pas certain. Pour les études génétiques d'association dans l'AVC, l'utilisation d'une classification en sous-typage standardisée a été recommandée. Lorsque les accidents ischémiques cérébraux sont divisés en sous-groupes selon le système de la classification étiologique il est possible d'explorer le rôle d'une histoire familiale positive de l'AVC dans ces différents hypothétiques mécanismes physiopathologiques.

### Abstract

TOAST is an international classification is based on the etiologic mechanisms of ischemic stroke. It classifies the causes into five groups, the relative frequency of different causes is difficult to assess because it depends on the definition criteria of many diseases and the importance accorded to diseases whose causal relationship. For genetic studies of association in stroke, using a classification standard subtyping was recommended. When ischemic strokes are divided into subgroups according to the etiologic classification system, it is possible to explore the role of a positive family history of stroke in these pathophysiological mechanisms.

## Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) peut être de deux catégories: ischémique ou hémorragique. L'accident ischémique est le plus fréquent (83%) (Caplan, 2006a) et survient lorsqu'un caillot bloque une artère irriguant le cerveau. L'accident hémorragique (17%) est dû à la rupture d'une artère ou d'un anévrisme entraînant un épanchement sanguin dans les tissus cérébraux. Dans les deux cas, la conséquence principale est l'arrêt de l'apport sanguin aux cellules du cerveau irriguées par l'artère touchée. Cela entraîne rapidement l'asphyxie des cellules puisqu'elles nécessitent un apport en oxygène constant pour pouvoir fonctionner. Lorsque cette situation se maintient sur une longue période de temps, la mort des cellules s'en suit. Dans l'AVC ischémique, l'hypo-perfusion résulte de deux mécanismes parfois intriqués, les phénomènes occlusifs, d'origine thrombotique, l'occlusion artérielle étant la conséquence d'une thrombose complète in situ compliquant une anomalie de la paroi d'une artère, l'athérosclérose étant la plus fréquente, ou un trouble de l'hémostase ou encore d'origine embolique, embolie provenant du cœur gauche, de l'aorte ascendante ou des vaisseaux du coup, déterminant le mécanisme thromboembolique (Molina *et al.*, 2006). Selon l'artère touchée et donc la zone corticale et/ou sous-corticale endommagée, il y aura présence de différents déficits de type cognitif, moteur et/ou sensitif, ces deux derniers étant situés au membre inférieur, supérieur, au tronc et/ou au visage. Au niveau des membres supérieurs et inférieurs, l'atteinte motrice est habituellement plus sévère en distal qu'en proximal (Caplan, 1993).

La thrombose aiguë semble être le mécanisme central dans la pathogénèse de l'AVC ischémique avec l'élévation du niveau (taux) des facteurs hémostatiques, à savoir le fibrinogène et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) tels que rapportés dans certaines études (Caplan, 1999).

## Classification

La classification internationale TOAST, initialement développée pour l'essai thérapeutique Org 10172, est basée sur les mécanismes étiologiques des AVC ischémiques, et utilisée dans de nombreuses études (Markus, 1993). Elle classe les causes en 5 groupes, La fréquence relative des différentes causes est difficile à évaluer car elle dépend des critères de définition de certaines pathologies et de la place accordée aux affections dont le lien de causalité avec l'AVC n'est pas certain. Pour les études génétiques d'association dans l'AVC, l'utilisation d'une classification en sous-typage standardisée a été recommandée (Sliwka *et al.*, 1995)

### ***Athérosclérose des grosses artères***

L'athérosclérose atteint principalement les artères de gros et moyen calibre, avec des sièges de prédilection, comme l'origine de l'artère carotide interne, le siphon carotidien, l'origine et la terminaison de l'artère vertébrale et la crosse aortique. Le mécanisme de l'AVC peut être soit de nature embolique par embolie d'aval par du matériel fibrino-plaquettaire (Daffertshofer *et al.*, 1996), athéromateux, calcique (Sliwka *et al.*, 1997), soit de nature hémodynamique traduisant l'hypoperfusion cérébrale d'aval (Babikian *et al.*, 2000). Bien que dans presque tous les cas, la sténose est secondaire à l'athérosclérose, dans de rares cas, elle peut être secondaire à une dissection carotidienne ou d'autres processus tels que la radiothérapie (Caplan, 2006b). Les mécanismes de la conversion d'une plaque asymptotique à des symptômes sont incomplètement compris, mais l'ulcération ou l'érosion de la surface de la plaque avec embolie suite à la formation d'un thrombus semble jouer un rôle crucial (Mohr *et al.*, 1978).

La proportion des accidents ischémiques cérébraux attribués à l'athérosclérose varie d'une étude à l'autre selon les critères retenus pour porter ce diagnostic (en particulier le degré de sténose). Dans l'étude de Framingham (Caplan *et al.*, 1983), 70 % des infarctus cérébraux étaient considérés comme d'origine athérothrombotique, alors que, dans le registre de la *Stroke Data Bank* (Mohr *et al.*, 1986), les auteurs ne retiennent ce diagnostic que dans 9 % des cas (avec des critères très stricts et probablement trop restrictifs). Lorsqu'on exige la présence d'une sténose d'au moins 50 % dans le territoire approprié, la fréquence de cette cause est d'environ 30 %. D'autres encore ont rapportés à 13% l'origine athéroscléreuse de l'AVC (Minematsu *et al.*, 1992). Le diagnostic est posé si en présence des lésions corticales ou cérébelleuses et du tronc cérébral

ou des lésions souscorticales > 1,5 cm de diamètre sur le scanner ou l'IRM sont considérées comme potentiellement dues à une atteinte athéromateuse des grosses artères; - pour le diagnostic, la découverte sur l'échographie-Doppler ou sur l'angiographie d'une sténose > 50 % des artères extra- ou intracrâniennes est requise; une étiologie cardio-embolique doit être éliminée. Ce diagnostic ne peut être porté en l'absence de sténose athéromateuse sur l'échographie ou l'angiographie (examens normaux ou ne montrant que des modifications pariétales minimales).

La perméabilité du polygone de Willis pourra jouer un rôle crucial dans la détermination du résultat d'une sténose carotidienne et de l'occlusion. Les facteurs influençant sa perméabilité n'ont pas été déterminés, mais il est possible que les facteurs génétiques jouent un rôle important (Bogousslavsky *et al.*, 1988)

### ***La maladie occlusive des petites artères perforantes***

Elle touche les artères perforantes de quelques centaines de microns de diamètre. L'occlusion de ces artères est responsable des lacunes cérébrales (infarctus profonds de petite taille < 1,5 cm de diamètre). Elles siègent dans les zones sous-corticales, principalement dans les noyaux gris centraux, les capsules et le tronc cérébral (Gacs *et al.*, 1982). Les principaux facteurs de risque de la pathologie lacunaire sont l'hypertension artérielle et le diabète. L'homocystéine a été également impliquée comme facteur de risque chez les patients atteints de l'AVC des petits vaisseaux, et particulièrement important pour le phénotype leucoaraïose (Helgason *et al.*, 1982). La pathogenèse des lacunes est incomplètement comprise. Elles sont provoquées par la dégénérescence des parois artériolaires. Les études anatomiques ont démontré à la fois une artériopathie diffuse dénommée lipohyalinose, qui affecte les petites artères perforantes, et des microathéromes (Caplan, 1996). Des preuves croissantes indiquent que la dysfonction endothéliale peut constituer une étape importante dans la pathogenèse de la maladie. Les études neuropathologiques ont démontré l'élévation des marqueurs plasmatiques de la dysfonction endothéliale dont la thrombomoduline, molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM1) et le facteur Von Willibrand (Caplan, 1980). Les souris dépourvues du gène de l'oxyde nitrique synthétase de l'endothélium développaient des lésions vasculaires cérébrales ressemblant à celle observée dans la maladie des petits vaisseaux de l'homme (Caplan, 1999). L'oxyde nitrique dérivé de l'endothélium est chargé du maintien du débit sanguin de la substance blanche cérébrale chez l'homme (Mehler, 1989), et aussi de l'autorégulation probablement dynamique. Un des mécanismes possibles de la maladie est que la dysfonction endothéliale serait les résultats de chez les facultés affaiblies Communiqué de l'oxyde nitrique, exacerbant les hypoperfusions et les dysautoregulation. Il a également été suggéré que des taux élevés d'homocystéine, causés par un certain nombre de pathologies diverses, agirait comme un facteur de risque pour la maladie par l'intermédiaire dysfonction endothéliale. L'occlusion de ces artères perforantes peut être précédée de manifestations transitoires dans 30 à 40 % des cas. Ces manifestations transitoires peuvent se répéter et fluctuer, avant l'installation d'un tableau définitif, réalisant une «claudication lacunaire». Les lacunes représentent 19 % à 23% en fonction des études consacrées aux AVC (Caplan, 2005). Le patient doit avoir soit un scanner ou une IRM normale, soit une lésion ischémique sous-corticale de < 1,5 cm de diamètre dans les régions sous corticales ou dans le tronc cérébral; une cause cardiaque doit être éliminée; - une étiologie athéromateuse doit être éliminée (absence de sténose > 50 %).

### ***AVC Cardioembolique***

Les cardiopathies emboligènes susceptibles de provoquer un accident ischémique cérébral sont très nombreuses. La fibrillation auriculaire est la cardiopathie la plus souvent en cause (50 % des cas), suivie par les cardiopathies ischémiques et les valvulopathies (Caplan, 2005). Les cardiopathies sont impliquées dans 20 à 27% des cas des AVC en fonction des études (Lodder *et al.*, 1986). Le diagnostic d'accident ischémique cérébral d'origine cardioembolique repose principalement sur l'identification d'une cause cardiaque d'embolie. Il est d'autant plus probable qu'il n'existe pas d'autre cause potentielle d'AIC et que la source identifiée est connue pour son risque embolique élevé. La thrombose, et plus faiblement l'agrégation plaquettaire, sont considérées comme jouant un rôle majeur dans plusieurs cas de cardioembolie. Le mécanisme consiste à la formation d'un thrombus intracardiaque suivie d'une embolie cérébrale.

En raison du grand nombre de lésions qui peuvent causer une cardioembolie, trouver des gènes sous-jacents responsables de ce type d'accident vasculaire cérébral semble une tâche ardue. Une approche plus productive consistera à identifier les gènes qui sont responsables des troubles cardiaques sous-jacents, tels que la fibrillation auriculaire. Toutefois les gènes qui prédisposent à une thrombose peuvent être des facteurs de risque pour tous les types de cardioembolie.

#### ***Autres causes déterminées***

De nombreuses autres affections peuvent être responsables d'un accident ischémique cérébral, comme les dissections artérielles, divers artériopathies de nature dysplasique, inflammatoire ou infectieuse, des affections hématologiques ou des anomalies de la coagulation (Hart *et al.*, 1986). Mises à part les dissections qui constituent une cause fréquente (environ 20 %) d'AIC chez l'adulte jeune, les autres affections ne sont en cause que dans une très faible proportion de cas. De façon générale, la recherche de ces causes rares doit être d'autant plus poussée que le sujet est jeune et que la recherche des 3 principales causes (athérosclérose, maladie des petits vaisseaux et cardiopathie emboligène) est négative. Ces causes sont rapportées dans environ 2% des AVCI (Timsit *et al.*, 1993).

#### ***AVC cryptogénique ou AVC de cause indéterminée***

La dernière situation est celle où l'accident ischémique cérébral reste inexpliqué. On peut distinguer ici 3 cas: le premier est celui où l'enquête étiologique met en évidence *plusieurs causes potentielles*, en général une lésion artérielle et une cardiopathie potentiellement emboligène. Il est alors souvent très difficile de dire laquelle a été responsable de l'accident ischémique cérébral; le deuxième est celui où l'enquête est *entièrement négative* ou identifie des causes d'imputabilité incertaines et le troisième est celui où les investigations sont incomplètes. La fréquence de cette situation est diversement appréciée, allant de 10 % à plus de 50 % selon les études, ce qui s'explique par les différences de critères diagnostiques et par la place accordée aux affections dont le lien de causalité avec l'accident ischémique cérébral est difficile à affirmer.

#### **Conclusion**

Lorsque les accidents ischémiques cérébraux sont divisés en sous-groupes selon le système de la classification étiologique il est possible d'explorer le rôle d'une histoire familiale positive de l'AVC dans ces différents hypothétiques mécanismes physiopathologiques. Dans des études d'association cas-témoins, ont tous les deux rapportés l'augmentation du risque pour les deux sous-types des AVC ischémique à la fois «athérombotiques des grandes artérielles» et «lacunaire des petits vaisseaux», par opposition aux types «cardioembolique» et «indéterminés», chez lesquels aucune association avec l'histoire familiale n'a été détectée.

#### **References**

- Babikian, V.L., Caplan, L.R., 2000. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology*. 54:797-801.
- Bogousslavsky, J., van Melle, G., Regli, F., 1988 The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 19:1083-1092.
- Caplan, L.R., 1980. Top of the basilar syndrome: Selected clinical aspects. *Neurology* 30:72-79.
- Caplan, L.R., 1993. Brain embolism, revisited. *Neurology*. 43:1281-1287.
- Caplan, L.R., 1996 Posterior Circulation Disease, Clinical Findings, Diagnosis, and Management. Boston: Blackwell, 1996.
- Caplan, L.R., 1999. Brain embolism. In Caplan LR, Hurtst JW, Chimowitz M (eds): *Clinical Neurocardiology*. New York: Marcel Dekker, pp 35-185.
- Caplan, L.R., 2005 Cerebellar infarcts: Key features in *Rev Neurol Dis* 2:51-60.
- Caplan, L.R., 2006a. Embolic particles. In Caplan LR, Manning W (eds): *Brain Embolism*. New York: Informa Healthcare, pp 259-275.
- Caplan, L.R., 2006b. Recipient artery. In Caplan LR, Manning W (eds): *Brain Embolism*. New York: Informa Healthcare, pp 31-59.

- Caplan, L.R., Hier, D.B., D'Cruz, I., 1983. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke*. 14:530-536.
- Daffertshofer, M., Ries, S., Schminke, U., Hennerici, M., 1996. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia. *Stroke*. 27:1844-1849.
- Gacs, G., Merer, F.T., Bodosi, M., 1982 Balloon catheter as a model of cerebral emboli in humans. *Stroke* 13:39-42.
- Hart, R.G., Easton, J.D., 1986 Hemorrhagic infarcts. *Stroke* 17:586-589.
- Helgason, C., 1992 Cardioembolic stroke topography and pathogenesis. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 4:28-58.
- Lodder, J., Krijne-Kubat, B., Broekman, J., 1986 Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: Cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke* 17:626-629.
- Markus, H.S., 1993. Transcranial Doppler detection of circulating cerebral emboli: A review. *Stroke*. 24:1246-1250.
- Mehler, M.F., 1989 The rostral basilar artery syndrome: Diagnosis, etiology, prognosis. *Neurology* 39:9-16.
- Minematsu, K., Yamaguchi, T., Omae, T., 1992 Spectacular shrinking deficit: Rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology*. 42:157-162.
- Mohr, J.P., Caplan, L.R., Melski, J.W., et al., 1978. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology*. 29:754-762.
- Mohr, J.P., Gautier, J.C., Hier, D.B., Stein, R.W., 1986. Middle cerebral artery. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds): *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, vol 1. New York: Churchill Livingstone, pp 377-450.
- Molina, C., Alexandrov, A., 2006. Transcranial Doppler ultrasound. In Caplan LR, Manning W (eds): *Brain Embolism*. New York: Informa Healthcare, pp 113-128.
- Sliwka, U., Job, F.P., Wissuwa, D. et al., 1995. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism: A prospective study. *Stroke*. 26: 2067-2070.
- Sliwka, U., Lingnau, A., Stohlmann, W.D., et al., 1997. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute strokes, a prospective study. *Stroke*. 28:358-363. 9.
- Timsit, S.G., Sacco, R.L., Mohr, J.P., et al., 1993 Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 43: 728-733.