

Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux

Impacts sur la décision thérapeutique

Yannick Bejot, Marie Caillier, Olivier Rouaud, Isabelle Benatru, Cécile Maugras, Guy-Victor Osseby, Maurice Giroud

Registre dijonnais des AVC, Service de neurologie, CHU, 3 rue du Faubourg Raines, Dijon (21)

Correspondance :

Maurice Giroud, Registre dijonnais des AVC, Service de neurologie, CHU, 3 rue du Faubourg Raines, 21000 Dijon.
Tél. : 03 80 29 37 53/30 31
maurice.giroud@chu-dijon.fr

■ Key points

Epidemiology of strokes Impact on the treatment decision

The development of several population stroke registries has improved our knowledge of the epidemiology of strokes, their natural history, and their trends over time and place. In Europe, stroke incidence decreases from east to west and from north to south. Incidence and mortality have also been decreasing regularly over time.

The diagnostic tools created with the arrival of computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and other forms of vascular and cardiac imaging have improved the identification of risk factors for stroke according to its mechanism – hemorrhagic or ischemic – and according to the subtype of ischemic stroke. Hypertension is the leading risk factor for both ischemic and hemorrhagic strokes. New independent stroke risk factors have been confirmed, including elevated cholesterol and homocysteine levels.

The regular decline of the incidence of some types of stroke and of mortality is partly due to the positive effects of prevention and confirms the usefulness of screening and early treatment of stroke risk factors.

Development of new treatments during the acute phase and in the field of primary and secondary stroke prevention (such as statins) is necessary to improve prognosis, which remains too serious, especially in women.

■ Points essentiels

Le développement de quelques registres de population sur les AVC (accidents vasculaires cérébraux) a permis de mieux connaître les données d'épidémiologie descriptive de terrain sur les AVC, et leur évolution dans le temps et dans l'espace, et a ainsi permis d'identifier une baisse de l'incidence des AVC d'Est en Ouest et du Nord au Sud de l'Europe, et une baisse régulière de l'incidence ainsi que de la mortalité avec le temps.

L'arrivée de la tomodensitométrie et de l'IRM, de l'imagerie vasculaire et cardiaque comme outils diagnostiques a permis de mieux identifier les facteurs de risque des AVC selon le mécanisme hémorragique ou ischémique, et selon les sous-types d'AVC ischémiques. Ainsi l'HTA (hypertension artérielle) apparaît comme le 1^{er} facteur de risque des AVC ischémiques mais aussi hémorragiques. De nouveaux facteurs de risque autonomes pour les AVC ont été confirmés comme l'hypercholestérolémie et l'hyperhomocystéinémie.

Le déclin régulier de l'incidence de certains types d'AVC, et de la mortalité, relèvent en partie des effets favorables de la prévention et valident l'intérêt du dépistage et du traitement précoces des facteurs de risque des AVC.

Le développement de thérapeutiques nouvelles dans le domaine de la prévention primaire et secondaire des AVC, comme les statines, et dans le domaine de la phase aiguë est nécessaire pour améliorer le pronostic des AVC qui reste encore trop grave en particulier chez la femme.

L'épidémiologie permet aux professionnels de santé de connaître le profil et le poids de chaque maladie, d'évaluer les traitements et la qualité des soins, et elle apporte aux décideurs un outil complémentaire pour établir et évaluer une politique de santé [1-3].

L'accident vasculaire cérébral (AVC) fait partie des grandes priorités de santé publique car la connaissance des données épidémiologiques validées, obtenues aux États-Unis, en Europe et en France, a fait prendre conscience de l'ampleur de ce problème médical au même titre que le cancer et les problèmes cardiovasculaires.

Ainsi, en France, il y a plus d'AVC chaque année (150 000) que d'infarctus du myocarde (130 000), et l'AVC représente l'affection la plus fréquente chez les patients admis dans les services d'accueil des urgences, ce qui pose un véritable problème d'organisation hospitalière.

L'épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux présente plusieurs intérêts

L'AVC est la 1^{re} cause de handicap acquis de l'adulte avec son coût socio-économique élevé, la 2^e cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la 3^e cause de mortalité. Ainsi, l'épidémiologie des AVC a permis de reconnaître l'AVC comme un problème majeur de santé publique, nécessitant une réorganisation des structures hospitalières pour améliorer sa prise en charge, réorganisation soutenue par la circulaire ministérielle n° 517 du 3/11/2003 favorisant la prise en charge des AVC la plus rapide possible regroupée au sein d'une unité de soins intensifs neurovasculaires, permettant elle-même l'usage de la fibrinolyse par rt-PA (activateur tissulaire du plasminogène recombinant).

L'efficacité de la prévention primaire et secondaire avec la généralisation, depuis plus de 20 ans maintenant, du dépistage et du traitement précoces de l'HTA (hypertension artérielle) et de l'utilisation très répandue des antiagrégants est à l'origine de la baisse des taux d'incidence globale des AVC.

La baisse des taux de mortalité est facilement observée par les études épidémiologiques du moins dans les pays industrialisés et elle est en partie la conséquence d'une meilleure prévention primaire et secondaire des AVC et d'une meilleure prise en charge en phase aiguë. Il s'agit d'un des grands progrès thérapeutiques des 20 dernières années [1-3].

Il existe des disparités de prise en charge préventive et thérapeutique des AVC entre pays ou entre continents. Il existe ainsi une initiative européenne avec l'*European Registries of Stroke* (Eros) qui permet de comparer les taux d'incidence et de mortalité et la consommation de ressources entre 12 pays européens [4, 5].

L'étude épidémiologique des AVC permet d'améliorer la formation médicale sur la base de données robustes, pérennes et comparatives entre pays, et sert de support à la recherche clinique.

Sources disponibles

Cinq sources sont disponibles :

- l'estimation faite par Hankey et Warlow [1] qui, après synthèse de l'ensemble des registres de population disponibles dans le monde et comparables, propose pour une population de 1 million d'habitants la survenue chaque année de 1 800 AVC *de novo*, 500 AIT et 600 AVC récidivants. Mais il ne s'agit que d'une estimation globale, générale, sans nuance et qui est le fruit d'une moyenne de données disponibles ;
- la revue de Feigin *et al.* [3] qui, à partir de données mondiales disponibles, démontrent l'existence de grandes disparités Nord-Sud et Nord-Ouest en termes d'incidence et de mortalité ;
- le registre d'Oxford [2], spécifique aux AVC et portant sur la population de la ville et qui est le 1^{er} registre à apporter des données spécifiques depuis 1983 mais de façon discontinue ;
- le registre de Dijon [4], spécifique aux AVC, et qui porte sur la population de la ville et de façon continue depuis 1985 ;
- le réseau européen des registres d'AVC [5].

Constats

Taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux

La *figure 1* rapporte la répartition des taux d'incidence dans le monde tandis que les *figures 2 et 3* rapportent les taux d'incidence par mécanismes [3, 4, 6-8]. Un gradient décroissant Nord-Sud et Est-Ouest est constaté.

Seule l'étude récente (2001) de Kolominsky-Rabas [7] permet de donner les taux d'incidence standardisés à la population européenne, des sous-types d'infarctus cérébral (accident ischémique cérébral) selon la classification Toast (*tableau 1*) qui est validée et applicable facilement à la fois dans la prise en charge pratique des AVC et dans les études épidémiologiques.

Glossaire

| | |
|--------------|---|
| ACFA | arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire |
| ASIA | anévrisme du septum interauriculaire |
| AVC | accident vasculaire cérébral |
| Eros | <i>European Registries of Stroke</i> |
| FOP | foramen ovale perméable |
| HTA | hypertension artérielle |
| RR | risque relatif |
| rt-PA | activateur tissulaire du plasminogène recombinant |

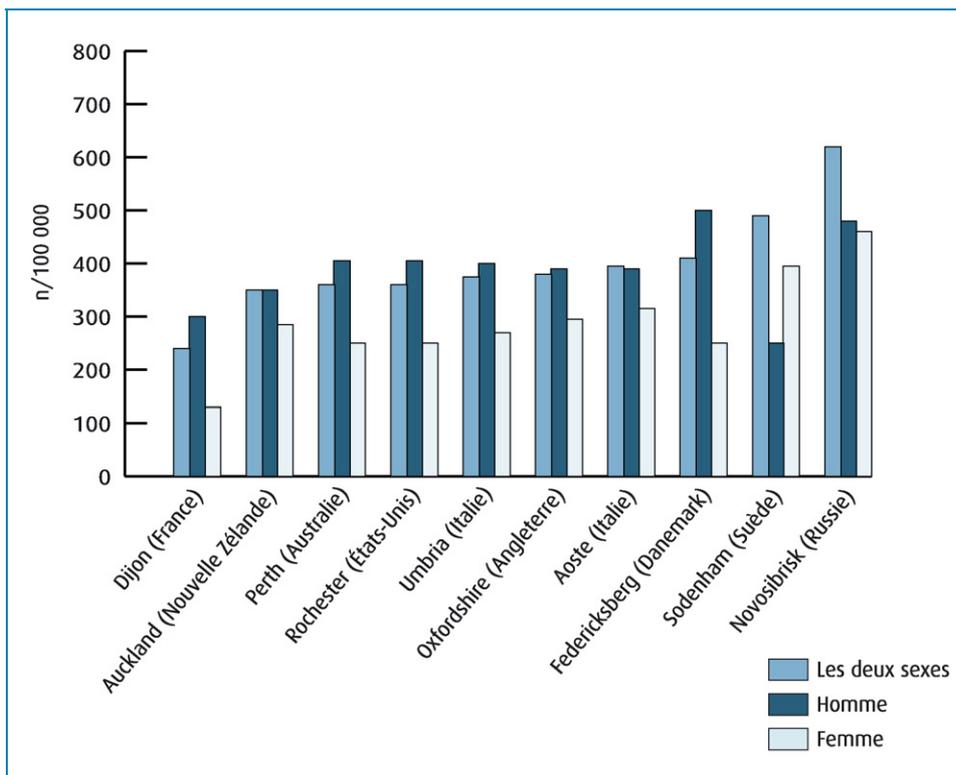


FIGURE 1 Incidences annuelles standardisées pour 100 000 habitants des AVC à partir de 11 registres de population de 1980 à 1990

Source : Warlow CP. Epidemiology of stroke. Lancet. 1998; 352 (suppl III): 1-4.

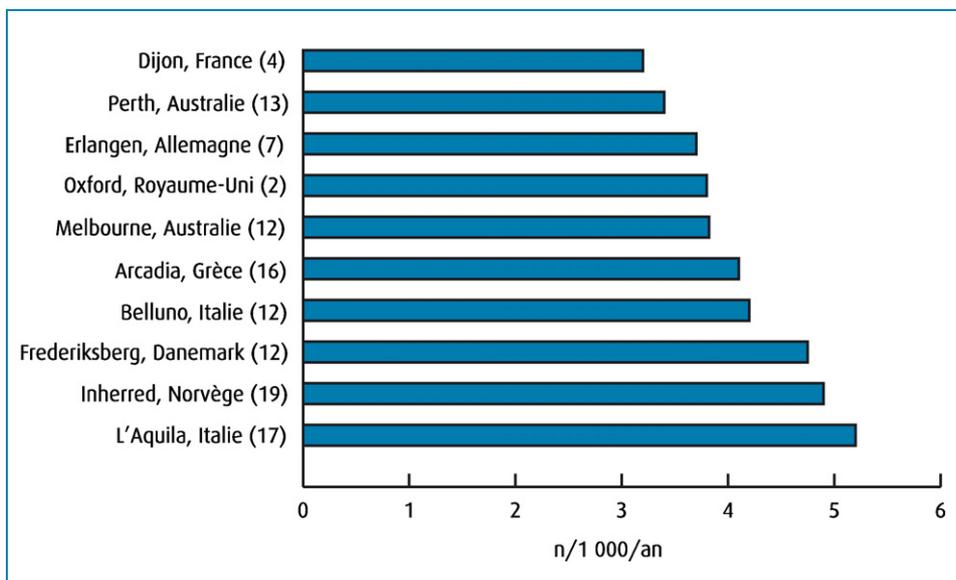


FIGURE 2 Incidence annuelle pour 1 000 habitants, standardisée pour l'âge au-delà de 55 ans pour le groupe des infarctus cérébraux

Variations des taux d'incidence dans l'espace

Le message qui ressort des données disponibles (figures 1 à 3) est qu'il existe un net gradient d'incidence décroissant de l'Est vers l'Ouest de l'Europe avec une incidence d'AVC de 600 pour 100 000 habitants et par an à Novosibirsk [9]

en Russie contre 210 AVC pour 100 000 habitants et par an à Dijon.

L'origine de ces fluctuations géographiques repose avant tout sur les facteurs environnementaux (alimentation, alcoolisme, tabagisme, accès à la prévention).

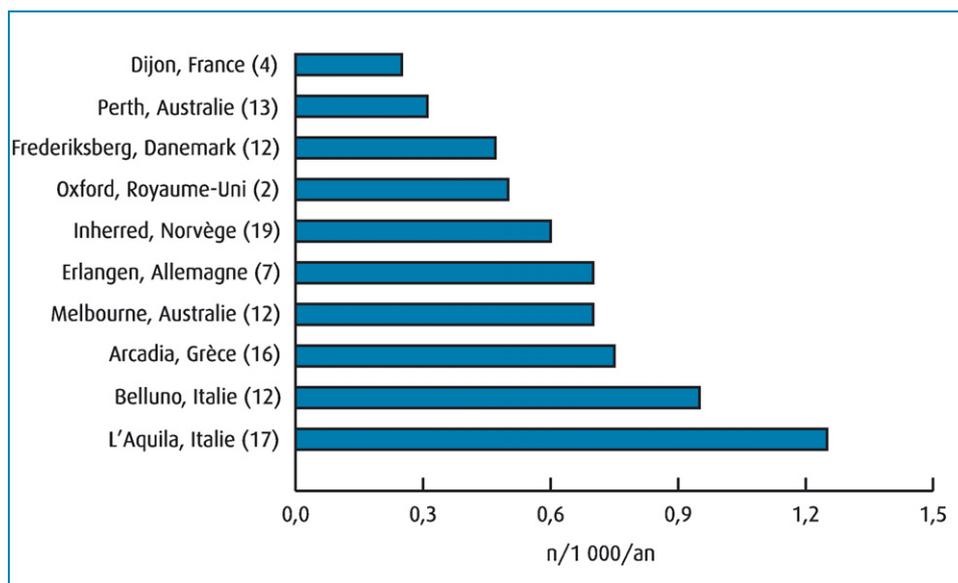


FIGURE 3
Incidence annuelle pour 1 000 habitants, standardisée pour l'âge au-delà de 55 ans pour le groupe des hémorragies cérébrales

TABEAU I

Taux d'incidence standardisé par sous-types d'infarctus cérébral pour 100 000 habitants

| Taux européen | Infarctus cérébral athérome artères gros calibre | Infarctus cérébral athérome artères petit calibre | Infarctus cérébral cardio-embolique | Infarctus cérébral autres causes | Infarctus cérébral indéterminé | Total |
|---------------|--|---|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | n (IC 95 %) | n (IC 95 %) | n (IC 95 %) | n (IC 95 %) | n (IC 95 %) | n (IC 95 %) |
| Total | 15,3 (12-19,3) | 25,8 (21,5-30,9) | 30,2 (25,6-35,7) | 2,1 (0,9-3,9) | 39,3 (34-45,5) | 112,7 (103,6-122,6) |
| Hommes | 23,6 (17,1-31,6) | 35,3 (27,2-45,2) | 29,1 (21,7-38,2) | 1,4 (0,3-4,1) | 40,2 (31,3-50,6) | 129,7 (114,3-147) |
| Femmes | 9,2 (6,1-13,4) | 19,8 (15-25,8) | 30,8 (24,8-37,8) | 2,5 (0,9-5,5) | 39,1 (32,5-47) | 101,4 (90,5-113,7) |

Source : Kolominsky-Rabas *et al.* Epidemiology of ischemic stroke sub-types according to TOAST criteria. Incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke. 2001; 32: 2735-40.

Des facteurs génétiques semblent maintenant pouvoir expliquer ces fluctuations géographiques comme l'a montré en Europe l'étude de Wolfe *et al.* [5], qui ont observé une incidence des AVC significativement plus élevée à Londres par rapport à Erlangen en Allemagne et à Dijon, du fait de la présence d'une population noire plus importante dans la population londonienne.

Sur un espace plus restreint, on constate le même phénomène. À Avallon, région rurale, nous avons constaté de façon significative un taux d'hémorragies cérébrales et d'HTA non traitée supérieur à celui de Dijon, région urbaine [10].

Variations des taux d'incidence dans le temps

L'étude majeure et récente de Oxford [2] a démontré de façon robuste une baisse de l'incidence de tous les sous-types d'AVC, dans les 2 sexes, sauf celle de l'hémorragie

méningée, sur 20 ans, de 1983 à 2003, associée à une baisse du taux de patients tabagiques, hypertendus, et ayant une hypercholestérolémie et à une augmentation des traitements par antihypertenseur et hypocholestérolémiants.

À Dijon, de 1985 à 2004, l'incidence globale des AVC est restée stable mais, par contre, il y a eu des fluctuations au sein des mécanismes et surtout au sein des sous-types d'infarctus cérébral, avec une baisse de l'incidence des infarctus cardio-emboliques et une élévation de l'incidence des infarctus lacunaires [11].

D'une façon générale, une baisse de l'incidence des AVC est constatée dans les pays développés [12-19].

Variations saisonnières et climatologiques

Des variations saisonnières reproductibles ont été constatées avec une baisse des infarctus athérotrombotiques en saison

chaude contrastant avec une répartition stable des hémorragies cérébrales tout au long de l'année [12].

Taux de rechute

Les taux de rechute ne peuvent être apportés que par une étude de suivi au sein d'une population. Seuls les registres de population peuvent répondre à cette question.

Les taux de récurrence sont estimés à 5 % par an et sont plus élevés dans les semaines qui suivent l'accident vasculaire cérébral, surtout ceux qui s'accompagnent d'un athérome carotidien sévère.

L'étude récente des taux de récurrence menée par Kolominsky-Rabas *et al.* [7] par sous-types d'AVC montre qu'à 2 ans les taux de récurrence les plus élevés s'observent pour les infarctus cardioemboliques (22 %) tandis que les taux de récurrence les plus bas sont observés contrairement à une idée répandue dans les infarctus par athérome des grosses artères (10 %) et que les taux de récurrence pour les infarctus lacunaires se situent à 11 %.

Ces données concernant les taux de récurrence à 2 ans sont importantes dans l'évaluation des thérapeutiques devant diminuer les taux de récurrences des AVC.

Taux de mortalité

Classiquement [20] les taux de mortalité à 1 mois sont de 20 % pour l'ensemble des AVC et 1/3 des survivants sont dépendants pour la vie quotidienne. L'étude récente sur la population de Manhattan menée de 1990 à 1997 [21] a observé un risque de mortalité cumulé plus faible avec 5 % à 1 mois, 16 % à 1 an, 29 % à 3 ans et 41 % à 5 ans.

L'étude de population menée de 1994 à 1998 en Allemagne [7] a révélé un taux de survie à 2 ans de 85 % pour des infarctus lacunaires, de 65 % pour les infarctus par athérome thrombose des grosses artères, et de 55 % pour les infarctus cardioemboliques.

Enfin, l'étude récente menée à Oxford [2] a observé une chute de 25 % des taux de décès par AVC en 20 ans, témoignant de l'amélioration des soins en phase pré-hospitalière et hospitalière [2], données confirmées par d'autres registres [3-11].

Taux de prévalence

La prévalence est définie par la proportion d'une population affectée par l'AVC à une période donnée. La prévalence mesure le poids d'une maladie au sein d'une population. Elle permet ainsi de connaître le nombre de patients atteints par la maladie et nécessitant des mesures préventives et une prise en charge à domicile ou en institution et permet donc d'approcher le coût de la maladie [12].

C'est une donnée toujours difficile à estimer car elle impose de connaître d'une part l'incidence des cas *de novo* et d'autre part le nombre de survivants des accidents précédents. L'intérêt des études longitudinales est limité par le nombre relativement faible d'AVC survenant dans les tranches d'âge jeune, par contre les études transversales permettent d'obtenir un nombre beaucoup plus élevé d'AVC et répondre plus facilement à cette question.

C'est ainsi que, en se basant sur les études épidémiologiques robustes, Hankey et Warlow [1] estiment que chaque année, dans une population de 1 million d'habitants issus d'un pays développé on recense :

- 1 800 AVC *de novo*, 600 AVC récidivants et 500 AIT ;
- parmi les 2 400 patients ayant un AVC, 480 (20 %) décèdent à la fin du 1^{er} mois, et 1 300 (54 %) décèdent (n = 700) ou restent dépendants (n = 600) au terme de la 1^{re} année ;
- les 1 700 patients survivant à leur AVC sont ajoutés à un groupe d'environ 12 000 patients qui ont des antécédents d'AVC ou d'AIT ;
- parmi ces 12 000 patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT, 800 (7 %) ont un AVC chaque année.

Facteurs de risque des infarctus cérébraux

L'identification des facteurs de risque qui favorisent la survenue d'une affection est l'un des objectifs majeurs des études épidémiologiques [22].

Les facteurs de risque des AVC sont variables en fonction des localisations athérombotiques mais avec une distribution différente de celle des infarctus du myocarde et spécifique à chacun de sous-types d'AVC (*tableau II*) [7].

Facteurs de risque non modifiables

Plusieurs facteurs de risque non modifiables ont été identifiés [12].

Âge

L'âge est le facteur de risque le plus important. Après 55 ans, pour chaque tranche d'âge de 10 ans, les taux d'AVC sont multipliés par 2 à la fois chez l'homme et chez la femme.

Sexe

Les taux d'incidence sont multipliés par 1,25 chez l'homme par rapport à ceux de la femme, et parce que la femme vit plus longtemps que l'homme, le nombre annuel de décès par AVC chez l'homme est supérieur à celui de la femme.

Génétique

Les formes familiales d'AVC sont connues de longue date avec des mécanismes variables : le gène de l'ApoE4 favorise

TABLEAU II
Facteurs de risque et sous-types d'infarctus cérébral

| Facteurs de risque | Infarctus cérébral athérome artères gros calibre n = 71 (%) | Infarctus cérébral athérome artères petit calibre n = 120 (%) | Infarctus cérébral cardio-embolique n = 143 (%) | Infarctus cérébral autres causes n = 9 (%) | Infarctus cérébral indéterminé n = 188 (%) | Total n = 531 (%) | p |
|--------------------|--|--|--|---|---|----------------------|---------|
| HTA | 37 (52) | 86 (72) | 81 (57) | 1 (11) | 100 (53) | 305 (57) | < 0,01 |
| Diabète | 23 (32) | 29 (24) | 33 (23) | 0 (0) | 45 (24) | 130 (24) | NS |
| Tabac | 18 (25) | 22 (18) | 12 (8) | 1 (11) | 18 (10) | 71 (13) | < 0,05 |
| Cardiopathie | 32 (45) | 40 (33) | 116 (81) | 1 (11) | 96 (51) | 285 (54) | < 0,001 |

l'athérome, certains facteurs de risque ont un déterminisme génétique. Le risque d'AVC serait plus élevé chez les hommes dont les mères sont décédées d'un AVC, et chez les femmes qui ont un antécédent familial d'AVC. À partir d'études menées sur une base de population, les taux d'incidence sont multipliés par 2,4 chez les noirs et par 1,6 chez les hispaniques, par rapport aux blancs. Ces résultats, confortés par l'incidence élevée des AVC constatés chez les Chinois et les Japonais, pourraient suggérer un rôle important joué par les facteurs ethniques.

Facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque modifiables doivent être connus des professionnels de santé mais aussi de la population car leur dépistage et leur correction précoces sont efficaces : ils diminuent les taux d'incidence et de rechute des AVC, du moins dans le cadre d'essais thérapeutiques non critiquables sur le plan méthodologique mais effectués sur des groupes de population très restreints et très sélectionnés [1, 2, 6, 12]. La prévention primaire et secondaire des AVC est une des plus efficaces et fait partie des progrès majeurs en médecine des 20 dernières années.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le plus important facteur de risque modifiable d'infarctus et d'hémorragies cérébrales, dans les 2 sexes et quel que soit l'âge : il multiplie le risque d'infarctus par 4 et le risque d'hémorragies cérébrales par 10 [23]. L'HTA est présente chez 40 à 85 % des patients atteints d'un infarctus cérébral et chez 80 % de ceux qui sont atteints d'un hématome cérébral. En prévention primaire des AVC, l'efficacité du traitement anti-hypertenseur a été largement démontrée grâce à de nombreux essais randomisés et confirmés par plusieurs méta-analyses, dont celles de Collins [24].

En prévention secondaire, l'étude Progress [25] a également démontré le bénéfice de l'abaissement de la pression arté-

rielle avec une réduction du risque de rechute d'AVC de 26 % pour une baisse de la pression artérielle systolique de 9 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 4 mmHg, une réduction beaucoup plus importante de 43 % pour une baisse de la pression artérielle systolique de 12 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 5 mmHg obtenue par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique. Le bénéfice préventif est encore plus important pour les hémorragies cérébrales dont le taux de récurrences baisse de 80 %. Le niveau optimal de pression artérielle à atteindre n'étant pas connu, le consensus actuel est fixé à 140/90 mmHg. Toutefois, les données de Progress dans laquelle 20 % des individus inclus étaient normotendus suggèrent qu'il y a un bénéfice à descendre en dessous de cette limite en évitant l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé et chez les sujets porteurs d'une sténose significative de la carotide interne. La cible doit être plus basse chez le diabétique de type II comme l'a démontré l'essai UKPDS [26] qui a révélé qu'un contrôle strict de la pression artérielle à 144/82 mmHg permettait de diminuer 44 % de risque d'AVC par rapport à un traitement standard amenant la tension artérielle à 154/87 mmHg. Enfin, l'analyse de sous-groupes des patients diabétiques inclus dans l'essai HOT [27] a montré que les événements vasculaires (infarctus du myocarde, AVC et mort vasculaire) étaient 2 fois moins fréquents dans le groupe atteignant une pression artérielle diastolique < 80 mmHg par rapport à celui atteignant une pression artérielle diastolique < 90 mmHg.

Le choix du médicament antihypertenseur s'est précisé au fil des années. En prévention primaire, les diurétiques et les bêtabloquants ont une efficacité très établie par rapport au placebo avec une diminution significative du risque d'AVC respectivement de 50 et 30 % dans une méta-analyse de 18 essais [28]. Les antagonistes calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion confèrent une protection similaire à celle des diurétiques et des bêtabloquants [29]. L'étude LIFE [30] a démontré la supériorité des sartans par rapport à un bêtabloquant (aténolol). Il semble donc que,

contrairement à une opinion longtemps répandue, tous les antihypertenseurs ne possèdent pas le même effet préventif sur le risque d'AVC [23].

Les traitements médicamenteux ne constituent pas le seul moyen de traiter l'HTA et ces conseils doivent être répétés lors de la consultation de suivi :

- efficacité des mesures hygiénodététiques (diminution de l'apport salé, en alcool et en viande animale) ;
- perte de poids, augmentation de l'activité physique, augmentation des apports potassiques et des fruits et légumes.

En conclusion, le cerveau constitue bien la 1^{re} cible de l'HTA et le traitement de l'HTA a bien pour 1^{re} cible le cerveau.

L'efficacité démontrée des traitements en prévention primaire et secondaire fait de la prise en charge correcte de l'HTA, l'objectif prioritaire de toute stratégie de prévention des AVC.

Hyperlipidémie

Le cholestérol-total apparaît comme un facteur de risque global d'AVC faible selon la méta-analyse de 45 études totalisant 450 000 sujets (*Prospective Study Collaboration*) [31]. Ce résultat négatif peut résulter de l'âge moyen de survenue des AVC par rapport à l'âge plus jeune de survenue des infarctus du myocarde et de la non-différenciation entre hémorragies et infarctus cérébraux.

À l'opposé, plusieurs études ont démontré une augmentation du risque d'infarctus cérébral avec l'augmentation du taux de triglycérides mais il s'agit d'un risque modéré (risque relatif : RR < 1,5) [23].

Un bénéfice des hypolipémiants plus marqué pour les statines est reconnu en prévention secondaire des AVC avec une réduction du risque allant de 19 à 32 % [32] et à un moindre degré en prévention primaire avec une réduction du risque d'environ 15 % [23]. De plus, il s'y associe avec les statines une réduction du risque de démence. Ainsi, le cerveau est une cible privilégiée des statines avec une plus forte réduction du risque d'accident ischémique par rapport au myocarde grâce à un effet neuroprotecteur associé [23].

Tabac

Le rôle favorisant du tabac sur le risque d'AVC a été établi par une méta-analyse de 32 essais qui montre un risque relatif d'AVC de 1,51 et d'infarctus cérébral de 1,9 [33].

L'augmentation du risque est particulièrement marquée avec un risque relatif plus important chez les jeunes, les femmes et quand il existe une sténose carotidienne [33]. En revanche, le rôle du tabac pour les accidents de type hémorragie cérébrale, hémorragie méningée est moins clair.

Le rôle du tabagisme passif a été récemment confirmé [23] avec un risque relatif de 1,8 chez les non-fumeurs ou les anciens fumeurs, hommes ou femmes exposés à un environnement de fumeurs.

Surtout, l'argument convainquant envers le fumeur est que le risque d'AVC diminue de moitié dans les 2 à 5 ans suivant le sevrage tout en restant supérieur à celui des non-fumeurs [23]. Le bénéfice de l'arrêt du tabac est maximum chez les hommes hypertendus, chez les patients porteurs d'une sténose de carotide et pour le risque d'hémorragie méningée [23].

Compte tenu du risque induit chez les fumeurs passifs et du risque persistant chez les anciens fumeurs, la prévention du tabagisme doit rester une priorité à rappeler pendant la consultation.

Diabète

Le diabète est un facteur de risque majeur et indépendant d'un infarctus dont il multiplie la fréquence par un facteur 2 à 5 [33]. L'existence d'une protéinurie accroît ce risque. Le risque d'AVC chez le diabétique est de 1,5 % par an [34]. Chez le diabétique, les infarctus cérébraux surviennent à un âge plus jeune et ils sont très souvent de type lacunaire.

Si la normalisation des glycémies diminue le risque de survenue des complications liée à la micro-angiopathie diabétique (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), en revanche, il n'a pas été démontré d'effets bénéfiques dans la prévention des AVC.

Ainsi, la prévention des AVC chez le diabétique repose essentiellement sur le contrôle optimal de l'HTA mais aussi du tabac et de l'hyperlipidémie qui doublent le risque d'évènements vasculaires dans cette population. Les résultats très encourageants obtenus dans les sous-groupes de diabétiques dans les études HOPE [35] et LIFE [36] illustrent l'importance de la prévention des AVC chez le diabétique.

Alcool

La relation entre consommation d'alcool et risque d'AVC est biphasique. Une forte consommation d'alcool (à partir de 5 verres par jour [37]) augmente le risque de toutes les variétés d'AVC qu'il soit hémorragique (RR × 6) ou ischémique (RR × 3). Cette augmentation est aussi marquée pour les infarctus d'origine cardioembolique (RR × 4,7) [23].

Obésité

Le rôle de l'obésité comme facteur de risque indépendant de l'infarctus cérébral est démontré avec un risque relatif multiplié par 2 [23], majoré par les facteurs de risque associés comme l'HTA, le diabète et l'hypercholestérolémie.

La baisse de poids, qui s'accompagne d'une baisse de tension artérielle et d'une correction des anomalies du cholestérol, pourrait diminuer le risque d'AVC mais ceci n'est pas encore clairement démontré [23].

Contraceptifs oraux

Malgré les nombreux biais épidémiologiques, il est démontré que l'utilisation de contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral d'autant plus

importante que la dose d'œstrogènes est élevée (> 50 µg) où il est alors multiplié par 5 [23]. La méta-analyse [38] portant sur 16 études a montré que l'utilisation du contraceptif oral est associée à une augmentation du risque relatif d'un infarctus de 2,75.

Ce risque augmente encore s'il existe d'autres facteurs de risque associés et il est multiplié par 3 pour les thromboses veineuses cérébrales.

Inflammation et infection

L'augmentation de la protéine C-réactive double le risque d'infarctus cérébral [23], augmente le risque de récurrences et constitue un facteur de pronostic défavorable pour les infarctus cérébraux [23].

L'effet préventif de l'aspirine et des statines pourrait être en partie imputable à leurs propriétés anti-inflammatoires [23].

L'infection pourrait également jouer un rôle important comme en témoignent les nombreuses études reliant le risque d'infarctus à une infection chronique à *Chlamydia pneumoniae* et à un moindre degré à *Helicobacter pylori* ou à cytomégalovirus [23]. La constatation d'une association entre affection péri-odontale et risque d'infarctus cérébral [23] ainsi que la diminution du risque constaté chez les patients vaccinés contre la grippe [39] constituent des arguments de poids sur le rôle des infections bactériennes ou virales.

Hyperhomocystéinémie

Le risque d'infarctus cérébral de récurrence est doublé lorsqu'il existe une hyperhomocystéinémie > 12,1 µmol/L [23].

La correction de l'hyperhomocystéinémie est facilitée par une supplémentation en folates, en vitamines B6 et B12, ce qui réduit le taux plasmatique d'homocystéinémie et le risque d'infarctus.

Migraine

La migraine est un facteur de risque d'infarctus cérébral [6], surtout les migraines avec aura ou associées avec l'HTA ou la prise d'œstrogènes. Cependant, le risque absolu d'infarctus cérébral induit par les migraines est très faible.

Maladies cardiaques

L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) est la 1^{re} cause cardiaque contrôlable d'AVC. La prévalence des AVC est multipliée par 2 à chaque tranche de 10 ans après l'âge de 55 ans. Cinquante pour cent des AVC d'origine cardioembolique proviennent d'une ACFA. À partir de l'étude de Framingham, l'ACFA augmente le risque relatif d'AVC par 5 [6]. Alors que l'impact de l'HTA, de la coronarite et de l'insuffisance cardiaque sur le risque d'AVC décline avec l'âge, l'impact de l'ACFA persiste même après 90 ans [6]. Le risque attribuable de l'ACFA sur l'AVC passe de 1,5 % de 50 à 59 ans à 23,5 % de 80 à 89 ans. Un AVC sur 4 après 80 ans résulte d'une ACFA

[6]. À partir de 5 études regroupées, les facteurs qui augmentent le risque d'AVC par ACFA sont l'âge, l'HTA, un antécédent d'AIT, d'AVC et le diabète [1], mais aussi la dilatation de l'oreillette gauche, les calcifications mitrales et l'insuffisance ventriculaire gauche et les contrastes spontanés à l'échographie transœsophagienne.

Le diagnostic d'ACFA est un enjeu important car il a été clairement démontré que les antivitamines K diminuent statistiquement le risque d'AVC de l'ordre de 68 % [1].

Le taux annuel d'AVC fut de 4,5 % dans le groupe contrôle et de 1,4 % dans le groupe traité par warfarine, réalisant une réduction annuelle de 3,1 % ($p < 0,001$).

Dans l'étude SPAF, il a été démontré que la warfarine était plus efficace que l'aspirine à la dose de 325 mg/jour avec un risque de saignement comparable (1,4 % *versus* 1 %). La réduction des AVC par l'aspirine semble avoir davantage concerné les infarctus non cardioemboliques que les infarctus cardioemboliques. Ainsi, il est recommandé de prévenir les AVC par ACFA par warfarine et de réserver l'aspirine aux malades jeunes dont le risque de récurrences est faible ou qui ont des contre-indications à la warfarine. Cette recommandation reste, malheureusement, encore sous-utilisée en pratique [23].

Les valvulopathies calcifiées sont associées à un risque d'AVC multiplié par 2 [6]. Le prolapsus de la valve mitrale n'est pas un facteur d'AVC important et son rôle n'est pas démontré. Le facteur le plus récent concerne les strands valvulaires qui sont de fins filaments, mobiles, attachés sur les valves mitrales et aortiques. Deux études récentes suggèrent que les strands valvulaires sont un facteur de risque pour les infarctus cérébraux. Des études cas-témoins sont nécessaires pour quantifier ce risque [6].

La dilatation de l'oreillette gauche est un facteur de risque autonome [6]. Pour toute augmentation de la taille de l'oreillette gauche de 10 mm, le risque d'AVC est doublé dans les 2 sexes.

À partir des résultats de Framingham, le risque d'AVC est multiplié par 2 s'il existe une coronarite, par 3 s'il existe une hypertrophie ventriculaire gauche et par 4 s'il existe une insuffisance cardiaque [6].

L'étude française [40] sur les infarctus cérébraux cryptogéniques du sujet jeune < 65 ans a permis de démontrer que le foramen ovale perméable (FOP) isolé, l'anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) isolé, ne sont pas des facteurs de récurrences d'AVC, mais l'association FOP-ASIA est statistiquement corrélée à un risque accru de récurrences d'AVC.

Sténose de carotide athéromateuse

Les sténoses de carotide > 70 % ont un risque d'accident vasculaire cérébral annuel de 3 % et le risque de récurrence s'élève dès la 2^e semaine après le 1^{er} événement [41]. L'endarterectomie reste supérieure au stenting d'après l'étude de Mas *et al* [42].

Accident ischémique transitoire

L'accident ischémique transitoire reste un facteur de risque significativement indépendant avec un risque moyen de survenue d'une récurrence d'AIT ou d'un AVC de 5 % dans les 48 heures, 10 % dans le mois et 10 % dans l'année [12, 23]. L'AIT associé à une sténose de carotide > 70 % a un risque de survenue d'infarctus supérieur aux AIT associés à une sténose < 70 %. Le traitement des AIT par des antiplaquettaires réduit le risque de survenue des AVC mais aussi de l'infarctus du myocarde et de la mort d'origine vasculaire.

Facteurs de risque pour les hémorragies cérébrales et méningées**Hémorragies cérébrales****Âge**

L'hémorragie méningée survient essentiellement avant 50 ans et l'hémorragie intracérébrale après 50 ans. L'hémorragie intracérébrale concerne plus l'homme que la femme.

Hypertension artérielle

L'HTA est le facteur de risque le plus puissant pour une hémorragie cérébrale avec une localisation particulière dans les noyaux gris centraux. Le dépistage et le traitement précoces de l'hypertension artérielle expliquent sans doute la baisse progressive de l'incidence des hémorragies intracérébrales.

Angiopathie amyloïde

Elle est la cause habituelle des hémorragies postérieures récidivantes survenant chez la femme et est liée au gène E4 de l'ApoE.

Hypocholestérolémie

Quand la concentration plasmatique de cholestérol est < 160 mg/dL, elle apparaît comme un facteur favorisant les hémorragies intracérébrales cortico-sous-corticales [12].

Autres

La consommation d'alcool au-delà de 2 verres/jour, l'abus de cocaïne, les traitements anticoagulants et les thérapeutiques thrombolytiques sont à l'origine d'hémorragies cérébrales particulières par leur localisation cortico-sous-corticale.

Hémorragies méningées

L'hémorragie méningée est une affection du sujet de moins de 50 ans.

L'anévrisme est la cause la plus fréquente et une histoire familiale est retrouvée dans 6 % des cas. La recherche d'une polykystose rénale, d'une coarctation de l'aorte chez l'enfant, d'un syndrome de Marfan, d'un syndrome d'Ehler-Danlos, d'une dysplasie fibromusculaire fait partie du bilan habituel des hémorragies méningées sans cause.

Le tabagisme est le facteur de risque modifiable le plus important des hémorragies méningées. Le mécanisme pourrait être une augmentation de l'activité protéolytique activée par les macrophages pulmonaires, le développement d'une athérosclérose prématurée et des pics d'élévation de la tension artérielle.

L'HTA est un autre facteur de risque indépendant pour les hémorragies méningées [11, 23].

Impact du traitement des facteurs de risque sur l'épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux

Si les essais thérapeutiques robustes, non critiquables sur le plan méthodologique, ont démontré le rôle des traitements de l'HTA, le rôle de l'abaissement du cholestérol par une statine, de l'arrêt du tabagisme, du traitement endovasculaire des sténoses de carotides internes > 70 %, de l'utilisation des antiagrégants en prévention secondaire des AVC et des anticoagulants dans les cardiopathies emboligènes en prévention primaire et secondaire des AVC, par contre, il existe peu de données sur l'impact de cette prévention, efficace sur des petits groupes de population très sélectionnés, lorsqu'elle est appliquée sur l'ensemble de la population. Au-delà de ces données brutes, se pose le problème de l'impact des innovations quand elles sont appliquées à la population générale.

La 1^{re} étude traitant de ce sujet est celle d'Oxford [2] qui, sur 20 ans, de 1983 à 2003, constate une baisse de l'incidence de tous les types d'infarctus cérébral ischémique de 29 % et des hémorragies cérébrales de 50 % associée à une baisse massive de la mortalité à 30 jours de tous les types d'AVC, corrélée à une baisse des facteurs de risque que sont l'HTA, le tabagisme et l'hypercholestérolémie et à une augmentation de l'utilisation des antihypertenseurs, des antiagrégants. L'inconvénient de cette étude est qu'elle a porté sur 20 ans mais de façon fractionnée, entre 1983 et 1985, et entre 2000 et 2002. À Dijon, la même étude effectuée sur 20 ans, mais de façon continue entre 1985 et 2004, apporte des renseignements assez proches [11]. L'incidence globale des AVC n'a pas été modifiée ce qui, face à l'augmentation de la population à risque d'AVC (augmentation de 51 % de la population de plus de 85 ans) est déjà en soi un résultat favorable. En revanche, si l'on observe les tendances par sous-types, on constate une baisse significative des taux d'incidence des infarctus cardioemboliques, neutralisée par l'augmentation de l'incidence des AVC lacunaires.

Conclusion

Les 3 points les plus marquants sur 20 ans à Dijon sont les suivants :

- net recul de l'âge d'apparition de l'AVC, de plus de 5 ans chez l'homme et de plus de 8 ans chez la femme. Cette augmenta-

tion de l'espérance de vie sans AVC est un progrès médical majeur ;

- chute significative de 25 % des taux de mortalité à 1 mois ;
- sur le plan des facteurs de risque, absence d'amélioration de la proportion de patients hypertendus traités. La prévalence du tabagisme a significativement chuté tandis qu'à l'opposé la

prévalence du diabète et de l'hypercholestérolémie a significativement augmenté, pouvant expliquer l'élévation de l'incidence des AVC lacunaires.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

- Hankey GJ, Warlow C. Treatment and second prevention of stroke : evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999; 354: 1457-63.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM *et al*, Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004; 363: 1925-33.
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology : a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 43-53.
- Lemesle M, Milan C, Faivre J, Moreau T, Giroud M, Dumas R. Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined French Population from 1985 through 1994. *Stroke*. 1999; 30: 371-7.
- Wolfe CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas PL, Dundas R, Lemesle M *et al*. Variations in the incidence and survival of stroke in 3 areas of Europe. *Stroke*. 2000; 31: 2074-9.
- Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1998; 352(suppl III): 1-4.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke sub-types according to TOAST criteria. Incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes : a population-based study. *Stroke*. 2001; 32: 2735-40.
- Sudlow CLM, Warlow CP, International Incidence Collaboration. Comparable studies on the incidence of stroke and its pathological types : results from an international collaboration. *Stroke*. 1997; 28: 491-9.
- Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, O'Fallon WM, Whisnant JP. Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia : a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 847-52.
- Lemesle M, Giroud M, Menassa M, Milan C, Dumas R. Incidence and case-fatality rates of stroke in Burgundy (France). Comparison between a rural (Avallon) and an urban (Dijon) population, between 1989 and 1993. *Eur J Neur*. 1996; 3: 109-15.
- Bénatru I, Rouaud O, Durier J, Contégal F, Couvreur G, Osseby GV *et al*. Stable incidence but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 2006; 37: 1674-9.
- Giroud M, Lemesle M, Dumas R. Stroke Registries. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular Disease : Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden. Blackwell Science; 1998. p. 892-900 (2).
- Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, Western Australia. *Stroke*. 1999; 30: 2105-11.
- Steward JA, Dundas R, Howard RS, Rudd AG, Wolfe CDA. Ethnic differences in incidence of stroke : prospective study with stroke register. *BMJ*. 1999; 318: 967-71.
- Morikawa Y, Nakagawa H, Naruse Y, Nishijo M, Miura K, Tabata M *et al*. Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area : the Oyabe study. *Stroke*. 2000; 31: 1583-7.
- Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS *et al*. Stroke incidence and case fatality in southern Greece : the Arcadia Stroke Registry. *Stroke*. 1999; 30: 363-70.
- Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M *et al*. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998) : first-year's results. *Stroke*. 1997; 28: 2500-6.
- Bonita R, Broad JB, Beaglehole R. Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981-91. *Lancet*. 1993; 342: 1470-3.
- Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996 : incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke*. 1997; 28: 2180-4.
- Mihalka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D. A population study of stroke in West Ukraine : incidence, stroke service, and 30-day case-fatality. *Stroke*. 2001; 32: 2227-31.
- Hartmann A, Runde KT, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP *et al*. Mortality and cause of death after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke study. *Neurology*. 2001; 57: 2000-5.
- Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention : outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 1999; 53(suppl 4): 515-24.
- Niclot P, Crassard I, Cohen A, Bousser MG. Prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS Paris.)*. Neurologie 17-046-A-60. 2003 : 1-20.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA *et al*. Blood pressure, stroke and coronary heart disease II : Short-term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-38.
- Progress Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033-41.
- UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998; 317: 703-13.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998; 351: 1755-62.
- Paty BM, Smith NS, Sislevick DS. Health outcomes associated with antihypertensive therapy used a first-line agents : a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997; 277: 739-45.
- Treatment Trialist's Collaboration. Blood pressure lowering. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overdrives of randomized trials. *Lancet*. 2000; 355: 1955-64.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
- Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995; 346: 1647-53.
- The Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investiga-

- tors. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The N Engl J Med.* 2006; 355: 549-59.
- 33 Love BB, Jones MP, Adams HP, Bruno A. Cigarette smoking a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1990; 47: 693-8.
- 34 Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. *Diabetologia.* 1995; 38: 1061-8.
- 35 HOPE study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet.* 2000; 355: 253-9.
- 36 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 1004-10.
- 37 Hart C, Davey Smith G, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke : results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow-up. *BMJ.* 1999; 318: 1725-9.
- 38 Gillum A, Marmidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284: 72-8.
- 39 Lavalley P, Perchaud V, Gautiere-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarcts. *Stroke.* 2002; 33: 513-8.
- 40 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G *et al.* Recurrent cerebro-vascular events in young adults with patent Foramen Ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1740-6.
- 41 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004; 363: 915-24.
- 42 Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1660-71.