

**Bilan étiologique des infarctus
cérébraux du sujet jeune**

**Propositions du groupe de travail de la
Société Française Neuro-Vasculaire**

Décembre 2008

Bilan étiologique d'un IC du sujet jeune

Cinq niveaux de prescriptions

Le groupe de travail de la Société Française de Neuro-Vasculaire propose une hiérarchisation du bilan étiologique d'un Infarctus Cérébral survenu chez un adulte de moins de 55 ans pour lequel l'indispensable examen clinique complet et général n'a pas permis d'orienter le diagnostic étiologique ou de focaliser la recherche dans un domaine spécifique.

Les examens à réaliser en vue de la mise en place d'une thérapeutique d'urgence de l'IC, comme la thrombolyse intra-veineuse, sont exclues de ces propositions et demeurent une priorité absolue.

Le groupe de travail tient à rappeler que ces patients doivent être admis en Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaire afin de bénéficier d'une prise en charge optimale. Enfin, des avis spécialisés auprès de cardiologues, dermatologues et ophtalmologues sont indiqués dans la plupart des cas.

Les examens complémentaires prescrits dans le cadre du bilan étiologique d'un IC du sujet jeune se répartissent en cinq niveaux :

- Le bilan initial à réaliser dans tous les cas
- Les examens de deuxième intention, réalisés en l'absence d'étiologie trouvée au bilan initial ou en complément de ce bilan.
- Les examens de troisième intention, réalisés plus rarement mais avec un impact thérapeutique
- Les examens de quatrième intention dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé
- Les examens sans indication à ce jour car inutiles ou sans intérêt démontré.

Le bilan initial à réaliser dans tous les cas

Imagerie

Exploration du parenchyme :

- IRM cérébrale : c'est l'examen à réaliser dans le bilan de première intention car la multiplicité des séquences disponibles permet une exploration complète du parenchyme cérébral et oriente vers l'étiologie.
- Scanner cérébral sans injection : utilisable en cas de non accessibilité à l'IRM.

Exploration artérielle :

- Angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis: examen à réaliser dans le bilan de première intention. Des coupes axiales cervicales en séquence T1 avec suppression de graisse seront réalisées pour la détection des dissections des artères cervicales.

ou

- Angio-Scanner des troncs supra-aortiques : en cas de non accessibilité ou contre-indication à l'IRM, l'association du scanner cérébral et de l'angio-scanner des TSA permettra de réaliser un bilan satisfaisant avec une excellente exploration des artères intra et extra-crâniennes, une bonne sensibilité pour le diagnostic de dissection et de sténose athéromateuse et pourra faire suspecter le diagnostic d'angéite cérébrale.

et

- L'écho-doppler des troncs supra-aortiques : seule technique utilisable en pratique quotidienne qui permet d'explorer la paroi artérielle. Il est couplé avec le doppler trans-crânien pour l'exploration des artères intra-crâniennes.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- ECG systématique et monitoring ECG indispensable les premiers jours pour les patients hospitalisés.

Exploration morphologique :

- Échographie cardiaque Trans-Thoracique : elle sera discutée si une étiologie semble d'emblée évidente (par exemple dissection artérielle).

Biologie

- Examens biologiques usuels : la formule sanguine, la numération plaquettaire, la glycémie à jeun, le bilan électrolytique, la CRP, le bilan de coagulation (temps de Quick, temps de céphaline activée, fibrinogène), la troponine, le bilan lipidique à jeun (Triglycérides, Cholestérol total, HDL et LDL), la fonction rénale (clairance de la créatinine et protéinurie recherchée à la bandelette), le bilan hépatique (transaminases, gamma glutamyl transférase et phosphatases alcalines). Les β HCG seront dosés chez toutes les femmes.
- Recherche de toxiques (Cannabis, Cocaïne, Amphétamines et Opiacés) : dosages sanguins ou urinaires systématiques, mais à discuter si étiologie d'emblée évidente (dissection). Ces tests peuvent n'être positifs que pendant quelques heures.

Les examens de deuxième intention, réalisés en l'absence d'étiologie trouvée au bilan initial ou en complément de ce bilan

Imagerie

Exploration artérielle :

- L'exploration artérielle pourra être complétée par les techniques non réalisées précédemment.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- Holter ECG : il sera réalisé en l'absence d'étiologie évidente. Il n'est pas indiqué si l'ECG de repos montre une AC/FA. Il faut privilégier les enregistrements de longue durée, ou à défaut répéter les enregistrements Holter ECG ou prolonger le monitoring.

Exploration morphologique :

- Radiographie Pulmonaire: doit être effectuée en deuxième intention, elle apporte des éléments d'information indispensable sur la morphologie cardiaque et le parenchyme pulmonaire (malformation artério-veineuse pulmonaire par exemple).

- Échographie cardiaque Trans-Œsophagienne (ETO) : proposée en complément de l'ETT.

L'ETO est supérieure à l'ETT pour la recherche des principales étiologies cardio-emboliques (exploration de l'oreillette, du septum inter-auriculaire et de la crosse de l'aorte).

En présence d'une AC/FA, l'ETO sera discutée dans le cadre du bilan étiologique d'une cardiopathie sous-jacente.

Si la réalisation de l'ETO est contre-indiquée un angio-scanner cardiaque ou une angio-IRM cardiaque pourront être proposés.

Biologie

- Examens biologiques usuels : hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, hémocultures en cas de fièvre.
- Ponction Lombar : doit être réalisée lorsqu'une étiologie infectieuse ou inflammatoire est suspectée. Une réaction cellulaire modérée est habituelle au décours d'un IC et ne doit pas faire systématiquement évoquer un mécanisme infectieux ou inflammatoire.
- Sérologies VIH et Syphilitiques : après un interrogatoire sur l'exposition aux risques et accord du patient.
- Bilan immunologique : à réaliser sur des arguments cliniques ou biologiques d'orientation.

Dosage des Anticorps Anti Nucléaires, Complément, Facteur Rhumatoïde, Cryoglobulines, Électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, Immuno électrophorèse des protéines sériques, Anticorps Anti SS-A, Anticorps Anti SS-B, Anticorps Anti Sm, Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires (c-ANCA et p-ANCA), enzyme de conversion, complété par des sérologies hépatite B et C, VIH et

sérologie *Borrelia Burgdorferi*.

- Dosage D-dimères à réaliser le plus précocement possible en raison d'un risque de faux positif. Leur augmentation devra faire évoquer la possibilité d'une CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée) ou d'une néoplasie.
- Recherche d'un Syndrome des Anti Phospholipides : Elle repose sur la recherche d'Anticorps Anti Cardiolipine et d'Anticoagulant Circulant Lupique et d'Anticorps anti β 2-GP1.
 - Un résultat négatif doit être contrôlé à distance. doit être proposée :
 - Le diagnostic de SAPL ne sera définitivement retenu qu'après une deuxième analyse à 12 semaines du premier diagnostic biologique.
- Électrophorèse de l'hémoglobine : réalisée si facteurs ethniques prédisposants ou anomalies biologique évocatrices.

Les examens de troisième intention, réalisés plus rarement mais avec un impact thérapeutique

Imagerie

Exploration artérielle :

- Angiographie par voie intra-artérielle : L'angiographie conventionnelle à visée diagnostique n'est réalisée qu'exceptionnellement, du fait de son caractère invasif et de ses complications potentielles. Elle ne devra être pratiquée qu'en cas de doute diagnostique, en particulier pour les suspicions de dissections, de dysplasie fibromusculaire et de vasculopathies cérébrales, ne pouvant être affirmées par les trois examens précédemment décrits (ARM, Angio-Scanner et Écho-doppler) et après une lecture contradictoire de l'ensemble des examens non invasifs réalisés n'aboutissant pas à une analyse consensuelle.
- Séquences T1 en coupes axiale haute résolution avec antenne de surface, avec saturation des flux et de la graisse après gadolinium, pourrait confirmer une angéite, en montrant la prise de contraste et l'épaississement de la paroi artérielle
- Scanner thoracique à la recherche d'une malformation artério-veineuse pulmonaire (Maladie de rendu Osler).

Exploration du parenchyme :

- Spectroscopie IRM : pourra être réalisée en cas de suspicion de mitochondriopathie ou d'autre maladie métabolique.

Cardiologie

Exploration rythmique :

- R-Test : Le R-test est peu disponible et ne peut pas être proposé en première intention. Il augmente la probabilité de détection de trouble du rythme paroxystique, ainsi il peut être proposé chez les patients pour lesquels les données clinico-radiologiques sont fortement évocatrices d'un mécanisme cardio-embolique.

Biologie :

- Le dosage plasmatique de l'homocystéine totale est réalisé en troisième intention car son rôle reste discuté et la supplémentation vitaminique en cas d'hyperhomocystéinémie modérée n'a pas fait la preuve de son efficacité en prévention secondaire.

Un taux très élevé d'homocystéine plasmatique ($>100\mu\text{mol/l}$) doit faire évoquer l'existence d'un déficit en Cystathionine β synthase (CBS) ou en Méthionine Tétra Hydro Folate Réductase (MTHFR) ou encore une anomalie du métabolisme de la vitamine B12. Un dosage urinaire de l'homocystinurie, la recherche d'une acidurie méthylmalonique, des tests fonctionnels ou des études génétiques permettront de préciser ce déficit. Même si ces anomalies sont extrêmement rares, des traitements efficaces existent (vitamines).

L'hyperhomocystéinémie modérée ($<30\mu\text{mol/l}$) est un facteur de risque lié au développement de l'athérosclérose, elle est aussi retrouvée dans les dissections artérielles.

- Dosage des lactates et des pyruvates sanguins à jeun et en post prandial : à réaliser si une mitochondriopathie est suspectée. Les lactates seront aussi dosés dans le LCR.
- Amoniémie sanguine et analyse des gaz du sang : à réaliser si une anomalie du métabolisme de l'urée ou des acides aminés est suspectée. En cas d'anomalie ces examens pourront être complétés par une chromatographie des acides aminés.
- Recherche de maladie de Fabry par dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase à réaliser à tous les IC sans cause définie car même s'il s'agit d'une affection rare, il existe un traitement. Dans un deuxième temps on confirmera par la recherche de la mutation du gène GLA.
- Analyses génétiques par biologie moléculaire : Les analyses génétiques ne sont réalisées que devant une suspicion clinique ou radiologique ou en présence d'une histoire familiale évocatrice.
- La mutation acquise (V617F) JAK2 sera recherchée en cas de polyglobulie ou thrombocytemie.

Biopsies

- Biopsie de peau : indiquée devant la suspicion d'un syndrome de Sneddon et chez les patients avec une forte suspicion de CADASIL malgré un test génétique négatif.
- Biopsie musculaire : indiquée devant la forte suspicion clinique d'une mitochondriopathie malgré la négativité des analyses de première et de deuxième intentions.
- Biopsie cérébrale et leptoméningée : indiquée devant la suspicion clinique d'une angéite cérébrale en l'absence d'éléments paracliniques confirmant cette hypothèse.
- Biopsie de l'artère temporale superficielle : indiquée devant la suspicion d'une artérite à cellules géantes temporelle, exceptionnelle chez le sujet jeune.

Les examens de quatrième intention dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé

Imagerie

- ARM du polygone de Willis avec ou sans gadolinium en IRM à 3Tesla : pourrait améliorer la sensibilité de l'ARM TOF pour le diagnostic de maladie des artères intracrâniennes de moyen calibre.
- IRM de haute résolution à 3T en coupes axiales avec antenne de surface (IRM de plaque) : augmente la sensibilité de l'IRM pour détecter les dissections cervicales en montrant l'hématome
- IRM 3T avec gadolinium : fiabilité comparable, voir supérieure à l'ETO pour visualiser l'athérome de la crosse aortique.
- Imagerie fonctionnelle moléculaire TEP

Cardiologie

- Écho-Doppler veineux des membres inférieurs : examen à réaliser lorsque un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, mais aucune étude n'a confirmé l'intérêt de cette recherche.
- Angio-scanner cardiaque : l'angio-scanner cardiaque n'est pas proposé dans le bilan étiologique habituel de l'IC. Il pourra éventuellement être réalisé si l'ETO et l'angio-IRM cardiaque sont contre indiquées. Il peut aussi être proposé lors de doute diagnostique concernant un thrombus de l'auricule gauche ou pour préciser les rapports anatomiques d'une masse intracardiaque avec les structures médiastinales adjacentes.
- Angio-IRM cardiaque : L'Angio-IRM cardiaque n'est pas proposée dans le bilan étiologique habituel de l'IC. Elle pourra éventuellement être réalisé si l'ETO est contre indiquée.
- Angio-IRM veineuse des membres inférieurs : Technique nouvelle rarement comparée à l'écho-doppler dont les résultats sont à confirmer. Peut être réalisée lorsque un mécanisme d'embolie paradoxale est suspecté, shunt droit – gauche en échocardiographie (mécanisme rarement confirmé).

Biologie

- Recherche de Thrombophilie : Il n'y a pas de justification à pratiquer en routine la recherche coûteuse d'une thrombophilie. Seule la recherche soigneuse des Anticorps anti-phospholides est indiquée. (cf supra)
 - Le dosage des protéines S, C et de l'antithrombine.
 - Recherche d'une résistance à la Protéine C Activée et mutation Leiden du facteur V.
 - Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine.
 - Ces recherches pourront être proposées en tenant compte des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, ou lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est évoqué (mécanisme rarement confirmé).

La prise en charge thérapeutique d'une thrombophilie découverte après un IC n'est pas définie.

Les examens non recommandés ou sans indication

Imagerie

- Imagerie fonctionnelle moléculaire TEMP

Cardiologie

- Holter implantable : Aucune donnée ne justifie à ce jour la réalisation de cet examen dans le bilan étiologique des IC du sujet jeune.
- Explorations endocavitaires : Pas d'indication à ce jour.
- Angio-scanner veineux des membres inférieurs : Non recommandé en raison de l'irradiation et du faible bénéfice comparé à l'écho-doppler.

Biologie

- Recherche de la mutation de la MTHFR et réalisation d'un test de charge en méthionine sont sans intérêt.
- Dosages des vitamines B6 et B12 ainsi que le dosage de l'acide folique n'ont pas d'intérêt dans le bilan étiologique de l'IC et ne seront réalisés que s'il existe une hyperhomocystéinémie (origine carencielle ?).
- Dosage facteur VIII : Données scientifiques insuffisantes, néanmoins un rôle ne peut être complètement exclu.
- Dosage protéine Z : Données scientifiques insuffisantes pour donner une recommandation claire concernant le dosage de la protéine Z et la recherche des polymorphismes de son gène.

Composition du groupe de rédaction

Rouanet François, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Sibon Igor, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Goizet Cyril, Service de Génétique, CHU Bordeaux
Renou Pauline, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Meissner Wassilios, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux

Bernady Patricia, Service de Neurologie, CH Côte Basque Bayonne
Cottin Vincent, Service de Pneumologie, CHU Lyon
Debruxelles Sabrina, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Freyburger Geneviève, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Guérin Viviane, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Jais Pierre, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Kazadi Annabelle, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Lafitte Stéphane, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Le Cam-Duchez Véronique, Laboratoire d'hémostase, CHU Rouen
Massardier Evelyne, Service de Neurologie, CHU Rouen
Neau Jean-Philippe, Service de Neurologie, CHU Poitiers
Orgogozo Jean-Marc, Pôle de Neurologie, CHU Bordeaux
Redonnet-Vernhet Isabelle, Laboratoire de Biochimie, CHU Bordeaux.
Roudaut Raymond, Pôle de Cardiologie, CHU Bordeaux
Tardy Jean, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Tourdias Thomas, Service de Neuro-Radiologie, CHU Bordeaux
Triquenot-Bagan Aude, Service de Neurologie, CHU Rouen
Vergnes Christine, Laboratoire d'hémato-immunologie, CHU Bordeaux
Wolff Valérie, Service de Neurologie, CHU Strasbourg

Composition du groupe de lecture

Alamowitch Sonia, service de Neurologie, Hôpital Tenon Paris
Albucher Jean-François, Service de Neurologie, CHU Toulouse Purpan
Arquizan Caroline, Service de Neurologie, CHU Montpellier
Biron-Andréani Christine, Laboratoire d'Hématologie, CHU Montpellier
Blanco Patrick, Laboratoire d'Immunologie, CHU Bordeaux
Bousser Marie-Germaine, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Bracard Serge, Service de Radiologie, CHU Nancy
Constans Joel, Service de Médecine Vasculaire, CHU Bordeaux
Derumeaux Geneviève, Service de Cardiologie, CHU Lyon
Donal Erwan, Département de Cardiologie, CHU Rennes
Drouet Ludovic, Service d'Hématologie, Hôpital Lariboisière Paris
Ferrier Anna, Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand
Gauvrit Jean-Yves, Département d'Imagerie Neuro-Faciale, CHU Rennes
Joutel Anne, INSERM U-740, Faculté Lariboisière Paris
Larrue Vincent, Service de Neurologie, CHU Toulouse Rangueil
Lecompte Thomas, Hématologie Biologique, CHU Nancy
Macian Francisco, Service de Neurologie, CHU Limoges
Moulin Thierry, Service de Neurologie, CHU Besançon
Nguyen Philippe, Laboratoire central d'Hématologie, CHU Reims
Niclot Philippe, Service de Neurologie, CH Pontoise

Nighoghossian Norbert, Service de Neurologie, CHU Lyon
Pernod Gilles, Service de Biologie, CHU Grenoble
Pico Fernando, Service de Neurologie, CH Versailles
Pinel Jean-François, Service de Neurologie, CHU Rennes
Rodier Gilles, Service de Neurologie, CH Mulhouse
Touzé Emmanuel, Service de Neurologie, Hôpital Ste Anne Paris
Vandamme Xavier, Service de Neurologie, CH La Rochelle
Woimant France, Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris
Zuber Mathieu, Service de Neurologie, Hôpital St Joseph Paris