



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Infarctus cérébraux et saignements intracrâniens chez le coronarien stable :  
suivi à 5 ans de la population CORONOR**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Matthieu BIC**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER**

**Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AAP	Anti-Agrégant Plaquettaire
AOD	Anticoagulant Oral Direct
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti Vitamine K
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HED	Hématome Extra Dural
HSA	Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
HSD	Hématome Sous Dural
IDM	Infarctus Du Myocarde
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
I. Epidémiologie .....	3
II. La maladie coronaire .....	4
A. Définitions et physiopathologie .....	4
B. Prise en charge .....	5
III. Les événements cérébrovasculaires .....	6
A. Définitions et physiopathologie .....	6
B. Prise en charge .....	7
C. Evaluation de la sévérité du déficit neurologique et du handicap associés aux événements cérébrovasculaires.....	8
IV. Facteurs de risque communs aux événements coronariens et aux AVC.....	9
V. Caractéristiques des AVC chez les patients coronariens.....	10
VI. Objectifs du travail.....	10
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>12</b>
I. Critères d'inclusion .....	12
II. Critères d'exclusion .....	12
III. Données médicales recueillies à l'inclusion.....	13
IV. Suivi et événements recueillis à 5 ans.....	14
A. Données recueillies communes aux deux groupes d'évènements cérébrovasculaires.....	14
B. Données recueillies spécifiques au groupe infarctus cérébraux .....	15
C. Données recueillies spécifiques au groupe hémorragies intracrâniennes .	15
V. Analyses statistiques .....	16
<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
I. Caractéristiques de la population CORONOR à l'inclusion .....	18
II. Caractéristiques des événements cérébrovasculaires à 5 ans.....	20
A. Caractéristiques des infarctus cérébraux (Tableau 4).....	22
B. Caractéristiques des hémorragies intracrâniennes (Tableau 5) .....	25
III. Événements cérébrovasculaires et mortalité .....	28
IV. Facteurs associés à la survenue d'événements cardiovasculaires .....	29
A. Infarctus cérébraux .....	29
B. Hémorragies intracrâniennes .....	33
<b>Discussion .....</b>	<b>36</b>
I. Caractéristiques de la population du registre CORONOR.....	36
II. Événements cérébrovasculaires à 5 ans .....	39
III. Impact sur la mortalité dans la population CORONOR.....	44
IV. Facteurs associés et scores prédictifs d'infarctus cérébraux et d'hémorragies intracrâniennes.....	45
<b>Conclusion.....</b>	<b>54</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>56</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>66</b>
Annexe 1 : National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	66
Annexe 2 : Score de Rankin modifié .....	67

## RESUME

**Contexte** : Les mesures de prévention secondaire chez les patients coronariens stables ont permis une nette amélioration du pronostic sur le plan de la mortalité et des événements cardiovasculaires majeurs. De plus les complications hémorragiques notamment intracrâniennes sont une des préoccupations majeures chez ces patients sous anti-thrombotiques. Les infarctus cérébraux et les hémorragies intracrâniennes n'ont à notre connaissance pas été spécifiquement étudiés dans cette population.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle prospective basée sur le registre CORONOR incluant 4184 patients coronariens stables de la région Nord-Pas-De-Calais inclus entre février 2010 et avril 2011. Les patients étaient suivis pendant 5 ans lors de consultations de routine. Les caractéristiques des infarctus cérébraux et des hémorragies intracrâniennes étaient recueillies à partir des comptes rendus médicaux. L'impact sur la mortalité et les facteurs associés à la survenue de ces événements ont été analysés par modèles de Cox uni- et multi-variés.

**Résultats** : 4094 patients (98 %) ont été suivis à 5 ans. Leurs facteurs de risque cardiovasculaire étaient bien contrôlés à l'inclusion. 137 événements cérébrovasculaires sont survenus à 5 ans : 103 infarctus cérébraux (75 %), 34 hémorragies intracrâniennes. Leur impact sur la mortalité était majeur avec un risque relatif de 4,04 (IC 95 % [2,80 – 5,83],  $p < 0,0001$ ) et 19,76 (IC 95% [12,41 – 31,48],  $p < 0,0001$ ) respectivement. Un antécédent d'accident vasculaire cérébral, l'âge par

année, l'absence de statine, le diabète, et l'insuffisance rénale étaient indépendamment associés à la survenue d'infarctus cérébraux ; l'association antivitamine K et antiagrégant plaquettaire et l'âge par année, à la survenue d'hémorragies intracrâniennes. Un score de risque d'infarctus cérébral basé sur les 5 variables indépendamment associées à leur survenue dans notre étude a été élaboré.

**Conclusion :** Les événements cérébrovasculaires étaient 2,5 fois plus fréquents dans CORONOR comparé à la population générale, et étaient grevés d'une forte surmortalité malgré des mesures de prévention secondaire satisfaisantes. L'optimisation des mesures de prévention secondaire et de la prescription des traitements anti-thrombotiques, notamment en association, pourrait permettre d'en réduire le risque.

# INTRODUCTION

## I. Epidémiologie

Les pathologies cardiovasculaires représentées principalement par la maladie coronaire et les accidents vasculaires cérébraux constituent la première cause de mortalité dans le monde, devant les cancers ou les causes infectieuses. En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recensait ainsi 14.1 millions de décès d'origine cardiovasculaire dont respectivement 7.4 et 6.7 millions secondaires à la maladie coronaire et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC). Cette constatation est particulièrement vraie dans les régions riches comme l'Europe Occidentale où l'incidence de la maladie coronaire est estimée à 158 cas pour 100 000 habitants par an dans la population globale et à 95 cas pour 100 000 habitants par an pour les AVC (1). Bien qu'elles demeurent un problème majeur de santé publique, les progrès dans la prise en charge de ces deux pathologies ont permis une nette diminution de la mortalité associée depuis les années 1980. En effet, on note pour la maladie coronaire et les AVC une baisse de 65 à 70% de la mortalité en Europe occidentale ; parmi les pays européens, la France possède la plus faible mortalité évaluée à 23.9 décès pour 100 000 habitants par an chez les hommes et 17.3 décès pour 100 000 habitants par an chez les femmes (2).

Malgré ces progrès, le nombre global des AVC à travers le monde a significativement augmenté ces 20 dernières années, progressant respectivement de 37 % pour les AVC ischémiques et 47 % pour les AVC hémorragiques. Ce phénomène est en grande partie dû aux pays à revenus faibles à modérés (3).

## II. La maladie coronaire

### A. Définitions et physiopathologie

La maladie coronaire correspond à l'atteinte des vaisseaux assurant l'irrigation et donc l'oxygénation du myocarde appelés artères coronaires. L'athérosclérose en est la principale étiologie. Il s'agit d'un processus physiologique de vieillissement de la paroi artérielle avec constitution de plaques d'athérome pouvant obstruer la lumière artérielle, découverte en 1879 par l'anatomopathologiste Ludwig Hektoen (4).

Il en existe diverses présentations, les deux plus fréquentes étant :

- Le syndrome coronarien aigu (SCA) correspondant à une obstruction brutale de degré variable d'une ou plusieurs artères coronaires aboutissant à une ischémie du myocarde et pouvant provoquer sa nécrose en l'absence de reperfusion (infarctus du myocarde (IDM)). Ce phénomène peut être secondaire à la thrombose d'une artère coronaire sur rupture de plaque d'athérome ou moins fréquemment à un spasme d'une artère coronaire.
- La coronaropathie stable définie par la présence de lésions coronariennes sans épisode aigu récent (SCA ou revascularisation coronaire). Elle peut être à l'origine d'une ischémie myocardique persistante d'effort, par inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène au myocarde se manifestant par un angor, ou peut rester asymptomatique notamment chez les patients diabétiques.



## B. Prise en charge

Le traitement de la maladie coronaire repose sur le maintien ou la restauration d'un flux sanguin suffisant au sein du réseau coronaire pour oxygéner le myocarde sous-jacent. Actuellement, plusieurs approches thérapeutiques sont possibles :

- Médicamenteuse dont les anti-thrombotiques, avec les antiagrégants plaquettaires (AAP), sont la pierre angulaire en inhibant la première phase de constitution des thrombi intra-coronaires. Les statines (5), par leur effet hypocholestérolémiant, stabilisateur de plaque athéromateuse, anti-inflammatoire et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (6) seront également systématiquement proposés compte tenu de leur bénéfice prouvé dans la prévention des évènements cardiovasculaires. Les bêtabloquants ont une efficacité discutée sur la prévention du risque cardiovasculaire sauf en cas d'infarctus de grande taille avec insuffisance cardiaque secondaire, leur efficacité anti-angineuse est néanmoins reconnue, ce pourquoi ils font encore partie du traitement systématique de la coronaropathie (7).

- Chirurgicale par pontage aorto-coronarien qui consiste, lors d'une chirurgie « à cœur ouvert » réalisée sous circulation extra-corporelle, en la réalisation d'une dérivation permettant de revasculariser le réseau coronaire en aval de lésions sténosantes ou obstructives. On utilise volontiers cette stratégie en cas d'atteinte tri-tronculaire et chez les diabétiques où elle est supérieure à la revascularisation percutanée (8).

- L'angioplastie percutanée qui est la technique la plus récente, inaugurée par Gruntzig & al en 1979 (9), et qui constitue aujourd'hui la technique de référence pour la revascularisation coronaire. Elle consiste en l'introduction par une ponction artérielle périphérique (fémorale ou radiale) d'un filament dans une artère coronaire

permettant la mise en place d'un ballon et d'une endoprothèse vasculaire appelée stent permettant la réouverture de l'artère (8).

### **III. Les événements cérébrovasculaires**

#### **A. Définitions et physiopathologie**

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est défini par un déficit neurologique focal d'apparition brutale présumé être dû à une ischémie ou une hémorragie (10). Il existe deux groupes d'événements cérébro-vasculaires distingués par l'imagerie cérébrale :

- Les AVC ischémiques (ou infarctus cérébraux) secondaires à l'obstruction d'une artère cérébrale. La classification TOAST proposées par Adams HP & al. en 1993 (11) retenait trois principales étiologies : une atteinte athéromateuse des gros vaisseaux, une atteinte athéromateuse des petits vaisseaux à l'origine d'infarctus cérébraux lacunaires, une cause cardio-embolique. En cas de bilan complet négatif, une cause indéterminée était retenue.
- Les AVC hémorragiques parmi lesquels on distingue les hémorragies sous-arachnoïdiennes correspondant à un saignement entre la pie-mère et l'arachnoïde, souvent secondaires à un anévrysme artériel cérébral ; et les hémorragies intracérébrales correspondant à un saignement focal au sein du parenchyme cérébral ou du système ventriculaire le plus souvent favorisé par l'hypertension artérielle, et moins fréquemment, par des malformations vasculaires ou compliquant un infarctus cérébral.

On distingue des AVC les saignements intracrâniens extra-parenchymateux comme les hématomes sous-duraux (HSD) et extra-duraux (HED) qui peuvent être spontanés ou post-traumatiques.

## **B. Prise en charge**

- Pour les infarctus cérébraux (12), le principe thérapeutique est très semblable à celui du SCA et repose sur la reperfusion la plus rapide possible de l'artère coupable.

Le traitement de référence est la thrombolyse qui doit être réalisée, en l'absence de contre-indication, dans les 4h30 suivant le début des symptômes neurologiques. Elle est associée à un bénéfice fonctionnel significatif sans surmortalité mais au prix d'hémorragies intracrâniennes plus fréquentes (13,14). Elle consiste en l'administration, le plus souvent par voie intraveineuse, d'un agent fibrinolytique afin de dissoudre rapidement le thrombus causal. En cas de délai supérieur à 4h30, un traitement conventionnel par aspirine et statines assez semblable à celui de la coronaropathie sera introduit. En cas de cause cardio-embolique, un traitement anticoagulant sera adjoint, souvent quelques semaines à distance de l'épisode aigu en fonction du risque de transformation hémorragique.

L'infarctus cérébral sylvien malin, défini par un large territoire ischémique avec œdème secondaire compressif, représente une forme gravissime d'infarctus cérébral, fatal dans presque 80 % des cas à 3 mois en l'absence de traitement spécifique (15). Il survient le plus souvent entre le 2ème et le 5ème jour après le début des symptômes. Le traitement repose sur l'hémi-craniectomie décompressive, qui a démontré son efficacité sur la mortalité à 1 an et le pronostic fonctionnel (16).

En cas d'infarctus cérébral secondaire à une occlusion de l'artère carotide interne ou de l'artère cérébrale moyenne proximale, une thrombectomie percutanée

peut être envisagée dans les 6 heures suivant le début des symptômes, seule ou après thrombolyse si indiquée (17). La thrombectomie était associée à un bénéfice fonctionnel significatif dans l'essai MR. CLEAN qui a conduit à l'élargissement de ses indications (18).

- Pour les AVC hémorragiques, la conduite à tenir est moins standardisée : en plus du contrôle de la pression artérielle et de la correction des troubles de l'hémostase, une prise en charge invasive sera discutée au cas par cas en fonction de l'importance du saignement, de son origine, de son caractère spontané ou post-traumatique. Ainsi, il pourra être proposé en cas d'hématome compressif ou d'hydrocéphalie, une évacuation chirurgicale ou une héli-craniectomie décompressive. En cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à une rupture d'anévrisme, une exclusion chirurgicale ou par voie endovasculaire est discutée (19).

### **C. Evaluation de la sévérité du déficit neurologique et du handicap associés aux événements cérébrovasculaires**

L'utilisation du National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) est recommandée lors de la prise en charge initiale de tout AVC (12). Il est coté de 0 (examen neurologique normal) à 42, et évalue la sévérité du déficit neurologique par l'examen clinique neurologique (Annexe 1). Il est largement corrélé au pronostic et permet d'évaluer la réponse au traitement initial, notamment en cas de thrombolyse (20).

Le score de Rankin modifié allant de 0 à 6 permet quant à lui l'évaluation du handicap fonctionnel après un événement cérébrovasculaire (21,22). Un score à 0 correspond à un patient asymptomatique, 5 à un handicap sévère, et 6 au décès (Annexe 2).

## **IV. Facteurs de risque communs aux événements coronariens et aux AVC**

La maladie coronaire et les infarctus cérébraux ont en commun leur physiopathologie largement secondaire à l'athérosclérose, elle-même favorisée par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'âge et le sexe masculin, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'hérédité cardio-vasculaire et le surpoids (23).

Afin d'étudier l'impact des facteurs de risque connus ou suspectés actuellement, deux larges études cas-témoins étudiant l'association entre la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque et la survenue d'un premier épisode d'infarctus du myocarde (24) ou d'AVC (25) ont été menées. On notait ainsi dans ces deux études des facteurs de risques communs entre IDM et AVC ischémiques : l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme actif, l'obésité, le diabète, un régime pauvre en fruits et légumes, la sédentarité, la consommation d'alcool excessive, et les facteurs psycho-sociaux. Ces différents facteurs étaient associés à un sur-risque variable mais toujours significatif quel que soit l'âge, le sexe et la région.

Pour les AVC hémorragiques, seuls l'hypertension artérielle, le tabagisme actif, un régime pauvre en fruits et légumes et une consommation d'alcool excessive étaient associés à un sur-risque significatif. Il était d'ailleurs noté qu'une correction même incomplète d'un ou plusieurs de ces facteurs de risque était associée à une diminution proportionnelle du risque qui leur était associé.

L'importance relative de chaque facteur de risque était différente pour chaque pathologie : IDM, AVC ischémique ou hémorragique. Cette constatation pourrait expliquer la variabilité des événements selon le profil de risque de chaque patient.

## **V. Caractéristiques des AVC chez les patients coronariens**

Des études ont montré que la période suivant la survenue d'un IDM est plus à risque de survenue d'AVC avec 0,7 à 2,2 % d'événements précoces en intra-hospitalier (26,27). Ainsi, dans un registre comprenant 8485 patients non sélectionnés, un AVC ischémique ou hémorragique survenait dans environ 2% des cas dans l'année suivant l'IDM dont les 2/3 dans les 5 jours suivant l'IDM, et étaient d'origine cardio-embolique dans 60% des cas (28). Ces AVC peuvent être favorisés par la fibrillation atriale, l'état d'hypercoagulabilité, une éventuelle insuffisance mitrale ischémique, l'hypotension ou les troubles de cinétique même aigus liés à l'IDM qui peuvent aboutir à la formation d'un thrombus intracardiaque. La cause de l'AVC était indéterminée dans 36% des cas illustrant une physiopathologie encore mal comprise dans ce contexte particulier.

L'incidence des AVC hémorragiques dans le mois suivant un IDM a diminué de 50% entre 1998 et 2008 depuis l'avènement de l'angioplastie : elle est aujourd'hui comprise entre 0,06 et 0,22 % (29).

Dans l'année qui suit un IDM, les AVC sont d'étiologies plus homogènement réparties, probablement plus corrélés au risque cardio-vasculaire global du patient avec comme facteurs de risque retrouvés l'HTA et l'âge (28).

## **VI. Objectifs du travail**

Il n'existe pas à notre connaissance de données concernant les AVC chez des patients coronariens stables non sélectionnés sous traitement médical de prévention

secondaire satisfaisant, comme dans le registre CORONOR. En effet, la plupart des données disponibles dans la littérature concernent la période post-infarctus, qui est très différente de la coronaropathie stable. Il est probable que le profil notamment étiologique des AVC diffère par rapport au post-infarctus, notamment avec le contexte d'un traitement de prévention secondaire satisfaisant.

L'objectif de ce travail est donc d'analyser les caractéristiques des infarctus cérébraux et des hémorragies intracrâniennes dans la population non sélectionnée de coronariens stables bien traités en prévention secondaire du registre CORONOR.

## MATERIELS ET METHODES

La population étudiée était issue du registre Suivi d'une cohorte de patients COROnariens stables en région NORd-pas-de-Calais (CORONOR), étude multicentrique ayant recruté consécutivement 4184 patients coronariens stables entre février 2010 et avril 2011. Les patients ont été inclus par 50 cardiologues repartis de façon homogène dans la région Nord-Pas-de-Calais, travaillant dans des structures publiques comme privées.

### I. Critères d'inclusion

Tout patient coronarien stable défini par l'un des critères suivants :

- Antécédent d'infarctus du myocarde ( $\geq 1$  an)
- Antécédent de revascularisation coronaire ( $\geq 1$  an)
- Sténose  $\geq 50$  % de la lumière d'au moins une des artères coronaires

### II. Critères d'exclusion

- Hospitalisation pour IDM et/ou revascularisation coronaire récente ( $< 1$  an)



### III. Données médicales recueillies à l'inclusion

Lors de la visite initiale, en plus des critères démographiques (âge, sexe), les données cliniques du patient étaient recueillies et comprenaient les facteurs de risque cardiovasculaire tels que définis dans les recommandations européennes (23):

- hypertension artérielle (pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg),
- hypercholestérolémie (LDL-Cholestérol  $\geq 1$  g/L),
- diabète (deux glycémies  $> 1,26$  g/L),
- tabagisme actif (ou sevré depuis moins d'un an),
- histoire familiale de maladie coronaire.

La persistance d'un angor à l'inclusion ainsi que les médicaments à visée cardiovasculaire en cours était également recueillis.

Les antécédents cardiovasculaires des patients étaient relevés : AVC ischémique ou hémorragique, IDM, intervention aortique ou artérielle périphérique, endartériectomie carotidienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, coronarographie, atteinte coronaire multitronculaire, stent endocoronaire, pontage aorto-coronaire, fibrillation atriale, altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $< 40\%$ , insuffisance rénale définie par une clairance de créatinine par la formule Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD)  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## IV. Suivi et évènements recueillis à 5 ans

Les patients étaient suivis pendant 5 ans lors des consultations usuelles auprès du cardiologue et/ou par entretiens téléphoniques.

Nous avons ainsi collecté les données des évènements cérébrovasculaires dans cette population, que nous nous avons séparé en deux groupes distincts : infarctus cérébraux et hémorragies intracrâniennes.

Chaque évènement était adjudiqué en aveugle par deux praticiens experts : un cardiologue et un neurologue vasculaire.

### A. Données recueillies communes aux deux groupes d'évènements cérébrovasculaires

- le délai d'hospitalisation après les premiers symptômes neurologiques :  
délai d'hospitalisation  $\leq$  4h30, entre 4h30 et 24h,  $>$  24h et délai inconnu ;
- la structure de prise en charge : service spécialisé type unité neurovasculaire (UNV) ou neurochirurgie, autre service ou prise en charge ambulatoire ;
- les traitements à visée cardiovasculaire à l'admission et à la sortie : anticoagulants (anti-vitamine K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD)), antiagrégants plaquettaires, statines, traitements antihypertenseurs ;
- le type d'imagerie cérébrale effectuée lors de la prise en charge initiale. L'imagerie la plus précise (IRM pour les infarctus et scanner pour les hémorragies) était retenue en cas d'imageries multiples ;

- la fibrillation atriale, connue ou découverte pendant l'hospitalisation ;
- le score NIHSS (de 0 à 42) à l'admission et à la sortie afin d'évaluer la sévérité clinique des différents accidents cérébrovasculaires (30);
- le score de handicap de Rankin (22) (de 0 à 5) à la sortie d'hospitalisation; En cas de décès, le score de 6 était attribué.

## **B. Données recueillies spécifiques au groupe infarctus cérébraux**

L'étiologie des événements ischémiques selon la classification TOAST (11) était adjudiquée en aveugle par un neurologue vasculaire lorsque les éléments du dossier permettaient de la préciser. En cas de bilan incomplet, on concluait à une cause indéterminée et à une cause inconnue en cas de bilan exhaustif négatif.

En plus de la classification TOAST, une catégorie particulière était ajoutée pour les infarctus cérébraux suite à un cathétérisme artériel dans cette population de patients coronariens.

Les thérapeutiques spécifiques aux infarctus cérébraux étaient précisées lorsqu'effectuées : fibrinolyse, thrombectomie, hémicraniectomie.

## **C. Données recueillies spécifiques au groupe hémorragies intracrâniennes**

Les événements hémorragiques étaient classés en 3 groupes : les hémorragies cérébrales, les hémorragies méningées et les hématomes sous duraux.

Selon l'étiologie, on distinguait les hémorragies traumatiques, spontanées et liées à une malformation.

Les thérapeutiques spécifiques aux hémorragies intracrâniennes étaient précisées lorsqu'elles étaient connues : trépanation, chirurgie conventionnelle ou endovasculaire d'anévrisme.

## V. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Stata (version 14). Une valeur de P inférieure à 0.05 a été considérée comme significative. Les valeurs continues sont exprimées en moyennes +/- écart type ou en médiane (25ème-75ème percentiles) lorsque la distribution n'est pas normale. Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les courbes d'événements sont générées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'impact des accidents cérébraux sur la mortalité totale a été analysé par des modèles de Cox en utilisant les variables « infarctus cérébral » et « hémorragie intracrânienne » comme variables temps-dépendantes. Le résultat est présenté en « hazard ratios » (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les analyses sont présentées non ajustées puis ajustées sur l'âge, le sexe, l'existence d'un diabète à l'inclusion, l'antécédent d'insuffisance cardiaque et le débit de filtration glomérulaire.

Les caractéristiques de base associées aux infarctus cérébraux et aux hémorragies intracrâniennes sont comparées par des analyses de Cox univariées puis multivariées. Les analyses multivariées ont été réalisées avec des modèles pas à pas (sélection à l'entrée avec une valeur de P d'entrée à 0.05).

Afin d'illustrer les résultats concernant le risque d'infarctus cérébral, un score de risque a été calculé en attribuant à chaque facteur de risque indépendant un score proportionnel au coefficient de l'analyse multivarié (chaque coefficient a été divisé par le coefficient le plus faible et le résultat a été arrondi à la valeur entière la plus

proche). Les patients ont été classés en 3 groupes (risque : faible, intermédiaire, haut) en fonction du score global (score 0 = risque faible ; score 1-2 = risque intermédiaire ; score  $\geq 3$  = haut risque).

## RESULTATS

### I. Caractéristiques de la population CORONOR à l'inclusion

Au total, 4184 patients coronariens stables ont été inclus dans le registre CORONOR entre Février 2010 et Avril 2011. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont représentées dans le Tableau 1. L'âge moyen ( $\pm$  écart-type) dans notre population était de  $67 \pm 12$  ans, avec une large majorité d'hommes (78 %). Il n'y avait que 7 % de patients symptomatiques (angor) à l'inclusion. Trois cents dix patients (8 %) avaient un antécédent d'AVC, plus souvent ischémique ( $n = 280$ ) qu'hémorragique ( $n = 30$ ). Près de deux tiers des patients avait un antécédent d'IDM (62%). Deux cent quatre-vingt sept patients (7 %) présentaient une fibrillation atriale à l'inclusion. Peu de patients (6 %) avaient une altération significative de la FEVG  $< 40\%$ . Huit cent dix-neuf patients (20 %) présentaient une insuffisance rénale chronique.

**Tableau 1. Population CORONOR : caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (n = 4094).**

Age (années)	67 ± 12
Sexe masculin	3193 (78 %)
Symptomatique (angor stable) à l'inclusion	287 (7 %)
Hypertension artérielle	2456 (60 %)
Diabète	1269 (31 %)
Histoire familiale de maladie coronaire	1146 (28 %)
Antécédent d'AVC	310 (8 %)
Antécédent d'AVC ischémique	280 (7 %)
Antécédent d'AVC hémorragique	30 (0,7 %)
Antécédent d'infarctus du myocarde	2538 (62 %)
Antécédent d'intervention aortique ou artérielle périphérique	368 (9 %)
Antécédent d'endartériectomie carotidienne	123 (3 %)
Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	328 (8 %)
Antécédent de coronarographie	4053 (99 %)
Atteinte coronaire multitronculaire	2375 (58 %)
Antécédent de stent endocoronaire	2825 (69 %)
Antécédent de pontage aorto-coronaire	860 (21 %)
Fibrillation atriale à l'inclusion	287 (7 %)
FEVG < 40%	246 (6 %)
DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (MDRD)	819 (20 %)

☐

Valeurs représentées en moyenne ± écart-type ou n (%). AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

Les traitements prescrits à l'inclusion sont détaillés dans le Tableau 2. Les traitements à visée de prévention cardiovasculaire secondaire étaient largement prescrits : 99 % des patients prenaient au moins un traitement anti-thrombotique (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant), 59 % un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 79 % un bêtabloquant et 92 % une statine.

**Tableau 2. Population CORONOR : traitements prescrits à l'inclusion (n = 4094)**

Aspirine	3152 (77 %)
Clopidogrel	1638 (40 %)
Aspirine ou clopidogrel	3930 (96 %)
Aspirine et clopidogrel	860 (21 %)
Antivitamine K	450 (11 %)
Antivitamine K seul	123 (3 %)
Antivitamine K et 1 antiagrégant plaquettaire	328 (8 %)
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	2415 (59 %)
Antagoniste du récepteur de l'angiotensine	983 (24 %)
Antagoniste de l'aldostérone	287 (7 %)
Bétabloquant	3234 (79 %)
Statine	3766 (92 %)
Antagoniste calcique	1024 (25 %)
Diurétique	1269 (31 %)

Valeurs représentées sous forme n (%).

Les facteurs de risque cardiovasculaire à l'inclusion sont résumés dans le Tableau 3. Le contrôle des facteurs de risque était satisfaisant chez la majorité des patients avec notamment très peu de patients présentant encore un tabagisme actif.

**Tableau 3. Population CORONOR : contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire à l'inclusion (n = 4094)**

Tabagisme actif	11%
Indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	31%
Pression artérielle $\geq 140/90 \text{ mmHg}$	35%
Cholestérol LDL $\geq 1 \text{ g/L}$	30%
HbA1c chez les patients diabétiques $\geq 7\%$	48%

Valeurs représentées en % de la population suivie ;  
HbA1c : Hémoglobine Glyquée ; LDL : Low Density Lipoprotein

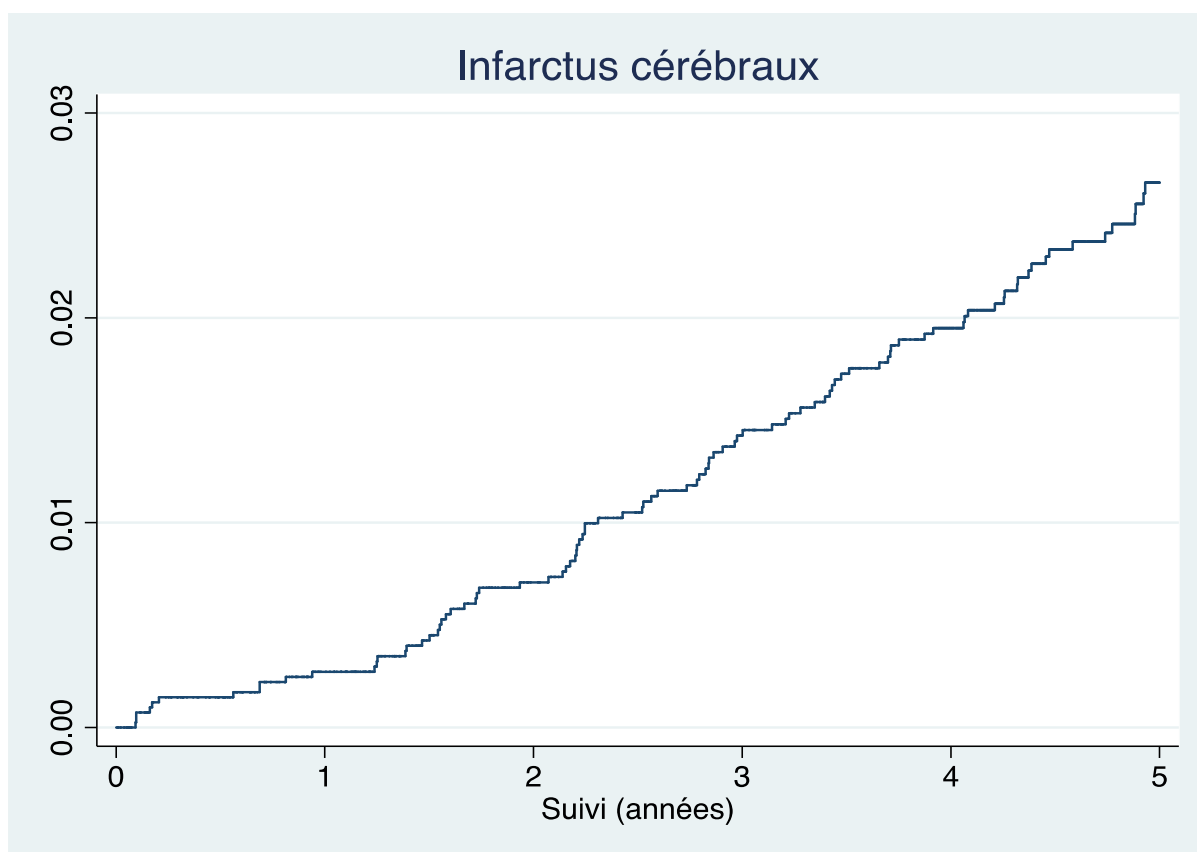
## II. Caractéristiques des événements cérébrovasculaires à 5 ans

Le suivi clinique à 5 ans a été réalisé entre mai 2015 et juillet 2016 chez 4094 patients soit un taux de suivi de 98 %.



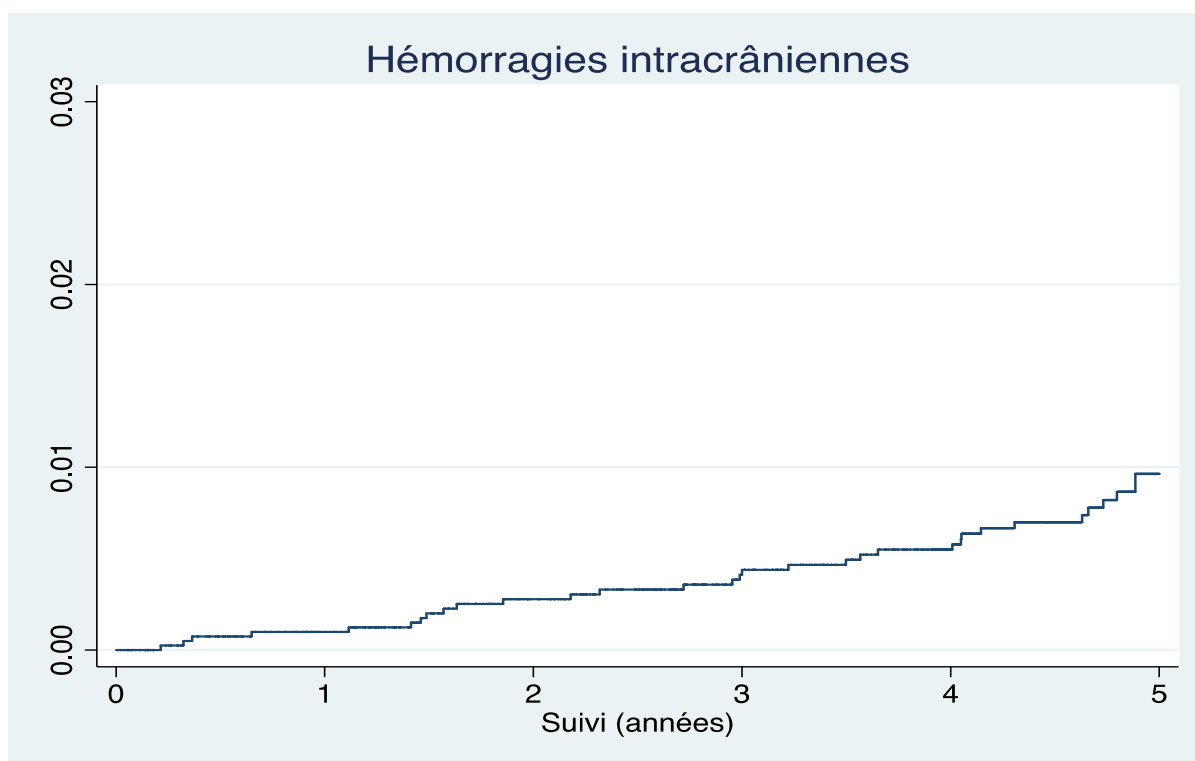
Lors d'un suivi médian de 1778 jours (4,9 années), 137 événements cérébrovasculaires sont survenus chez 127 patients. Ces événements ont été séparés en deux groupes distincts : 103 infarctus cérébraux (chez 96 patients) et 34 hémorragies intracrâniennes (chez 34 patients).

L'évolution du taux de survenue des infarctus cérébraux et des hémorragies intracrâniennes sur 5 ans est représentée Figure 1 : on note une courbe assez linéaire avec en fin de suivi un petit décrochage illustrant une augmentation du taux de survenue pour les deux types d'événements. Il existe une nette prédominance pour les infarctus cérébraux.



**Figure 1a. Taux de survenue des infarctus cérébraux sur 5 ans dans la population CORONOR.**

En ordonnée: taux d'événements en % de la population CORONOR; En abscisse: suivi en années



**Figure 1b. Taux de survie des hémorragies intracrâniennes sur 5 ans dans la population CORONOR.**

En ordonnée: taux d'événements en % de la population CORONOR; En abscisse: suivi en années

### **A. Caractéristiques des infarctus cérébraux (Tableau 4)**

Sur les 103 infarctus cérébraux survenus à 5 ans, près de la moitié étaient d'origine cardio-embolique (n = 46, 45%). L'atteinte athéromateuse des grosses artères et les causes indéterminées et inconnues composaient, à proportion égale, 51% des événements restants. Parmi ces patients, 84 (81 %) ont été pris en charge en unité neurovasculaire, et 31 (30 %) étaient dans les délais de thrombolyse qui a été réalisée dans 17% des cas. Les patients avaient un antécédent connu de FA dans 24 % des cas. Les traitements de prévention cardiovasculaire secondaire étaient prescrits dans des proportions similaires à celles de la population globale à l'inclusion, sauf pour les AVK presque deux fois plus souvent prescrits (17 % versus 11 %). L'INR à l'admission était inefficace dans au moins 39 % des cas (7 sur 18

patients avec un INR < 2). A la sortie ou dans les semaines suivant l'événement cérébrovasculaire, 41% des patients étaient sous traitement anticoagulant soit 2,4 fois plus qu'avant celui-ci.

**Tableau 4. Caractéristiques des infarctus cérébraux (n = 103)**

<u>Délai d'hospitalisation :</u>	
- < 4,5h	31 (30%)
- < 24h	41 (40%)
- > 24h	10 (10%)
- Survenue à l'hôpital	17 (16%)
- Inconnu	4 (4%)
<u>Structure de prise en charge :</u>	
- Unité neurovasculaire	84 (81%)
- Neurologie	3 (3%)
- Cardiologie	5 (5%)
- Médecine	4 (4%)
- Gériatrie	2 (2%)
- Réanimation	3 (3%)
- Ambulatoire	1 (1%)
- Inconnue	1 (1%)
<u>Traitement à l'entrée :</u>	
- Anti-vitamine K	18 (17%)
- INR < 2	7
- INR 2-3	5
- INR > 3	1
- Non disponible	5
- AOD	0
- Aspirine	66 (64%)
- Clopidogrel	36 (35%)
- Aspirine et clopidogrel	13 (13%)
- Anticoagulant et AAP	7 (7%)
- Statine	84 (81%)
- LDL < 0,7 g/L	18
- LDL 0,7-1 g/L	23
- LDL > 1 g/L	6
- Non disponible	37
- ≥ 1 antihypertenseur	102 (99%)
<u>Type d'imagerie :</u>	
- IRM	84 (81%)
- Scanner	18 (17%)
- Inconnue	1 (1%)

☐

**Tableau 4. Caractéristiques des infarctus cérébraux (Suite)**

<u>Thérapeutiques spécifiques :</u>	
- Fibrinolyse	18 (17%)
- Hémi-craniectomie	2 (2%)
<u>Fibrillation atriale :</u>	
- Connue auparavant	25 (24%)
- Découverte lors de l'hospitalisation	9 (9%)
<u>Suite à un cathétérisme artériel:</u>	
	3 (3%)
<u>Etiologie (classification TOAST) :</u>	
- Athérome	19 (18%)
- Cardio-embolique	46 (45%)
- Lacunaire	3 (3%)
- Causes rares	1 (1%)
- Inconnue	16 (16%)
- Indéterminée	18 (17%)
<u>Score NIHSS :</u>	
- Médiane [25-75 percentiles] à l'admission	4[1-8], n=77
- Médiane [25-75 percentiles] à la sortie	1[0-3], n=60
<u>Score Rankin :</u>	
- Médiane [25-75 percentiles] à la sortie	2[0-4], n=73
<u>Traitement à la sortie (n=86) :</u>	
- Antivitamine K	30 (35%)
- Dès la sortie	23
- Après 1-2 mois	7
- AOD	5 (6%)
- Dès la sortie	4
- Après 1-2 mois	1
- Aspirine	49 (57%)
- Clopidogrel	22 (26%)
- Aspirine et dipyridamole	2 (2%)
- Aspirine et clopidogrel	5 (6%)
- Anticoagulant et AAP	10 (12%)
- Statine	77 (90%)
- ≥ 1 antihypertenseur	85 (99%)

Valeurs représentées sous la forme n (%) ou médiane [25–75 percentiles] ; AAP : Anti Agrégeant Plaquettaire ; AOD : Anticoagulant Oral Direct ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; LDL : Low Density Lipoprotein ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; TOAST : Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

## **B. Caractéristiques des hémorragies intracrâniennes**

### **(Tableau 5)**

Sur les 34 hémorragies intracrâniennes, on comptait 47 % d'hémorragies cérébrales (n = 16), 44 % d'hématome sous-duraux (n = 15) et 21 % d'hémorragies méningées (n = 7). Les services de prise en charge étaient plus hétérogènes que pour les infarctus cérébraux, avec notamment une prise en charge en neurochirurgie dans 21 % des cas et en unité neurovasculaire dans seulement 38 % des cas. Plus de la moitié des patients étaient sous anticoagulation curative (53 %) avec, pour les patients sous AVK, un INR surdosé (INR > 3) à l'admission dans au moins 25 % des cas ; 41 % des patients étaient sous association AAP et anticoagulant. Les événements hémorragiques survenaient dans un contexte traumatique dans 44 % des cas, et spontanément dans 50 % des cas. La gravité du déficit neurologique était majeure à l'admission avec un score NIHSS médian à 42 soit le score maximal ; de même le score d'évaluation du handicap de Rankin médian était à 6 illustrant un handicap secondaire majeur chez les survivants. Les traitements antiagrégants plaquettaires étaient majoritairement maintenus à l'identique à la sortie.

**Tableau 5. Caractéristiques des hémorragies intracrâniennes (n = 34)**

<u>Type d'hémorragie :</u>	
- Hémorragie cérébrale	16 (47%)
- Hématome sous-dural	15 (44%)
- Hémorragie sous-arachnoïdienne	7 (21%)
<u>Délai d'hospitalisation :</u>	
- < 4,5h	8 (24%)
- < 24h	14 (41%)
- > 24h	5 (15%)
- Survenue à l'hôpital	1 (3%)
- Inconnu	6 (18%)
<u>Structure de prise en charge :</u>	
- Unité neurovasculaire	13 (38%)
- Neurochirurgie	7 (21%)
- Urgences	5 (15%)
- Médecine	3 (9%)
- Cardiologie	3 (9%)
- Neurologie	1 (3%)
- Gériatrie	1 (3%)
- Réanimation	1 (3%)
<u>Traitement à l'entrée :</u>	
- Antivitamine K	16 (47%)
- <i>INR &lt; 2</i>	1
- <i>INR 2-3</i>	2
- <i>INR &gt; 3</i>	4
- <i>Non disponible</i>	9
- AOD	1 (3%)
- HBPM curatif	1 (3%)
- Aspirine	24 (71%)
- Clopidogrel	11 (32%)
- Aspirine et clopidogrel	6 (18%)
- Anticoagulant et AAP	14 (41%)
- Statine	33 (97%)
- <i>LDL &lt; 0,7 g/L</i>	0
- <i>LDL 0,7-1 g/L</i>	1
- <i>LDL &gt; 1 g/L</i>	2
- <i>Non disponible</i>	30
- ≥ 1 antihypertenseur	33 (97%)
<u>Type d'imagerie :</u>	
- IRM	6 (18%)
- Scanner	28 (82%)

?

**Tableau 5. Caractéristiques des hémorragies intracrâniennes (Suite)**

<u>Thérapeutiques spécifiques :</u>	
- Trépanation	3 (9%)
- Chirurgie anévrisme	1 (3%)
- Traitement endovasc. anévrisme	1 (3%)
<u>Fibrillation atriale :</u>	
- Connue auparavant	13 (38%)
- Non	21 (62%)
<u>Contexte étiologique :</u>	
- Traumatique	15 (44%)
- Spontanée	17 (50%)
- Malformative	2 (6%)
<u>Score NIHSS :</u>	
- Médiane [25-75 percentiles] à l'admission	42[2-42], n=15
- Médiane [25-75 percentiles] à la sortie	0[0-3], n=5
<u>Score Rankin :</u>	
- Médiane [25-75 percentiles] à la sortie	6[5-6], n=21
<u>Traitement à la sortie (n = 19) :</u>	
- Antivitamine K	1 (5%)
- Dès la sortie	0
- A distance	1
- AOD	0
- Aspirine	12 (63%)
- Dès la sortie	6
- Après 1-2 mois	6
- Aspirine et clopidogrel	3 (16%)
- Dès la sortie	2
- Après 1-2 mois	1
- Anticoagulant et AAP	0
- Statine	15 (79%)
- ≥ 1 antihypertenseur	17 (89%)

Valeurs représentées sous la forme n (%) ou médiane [25–75 percentiles] ; AAP : Anti Agréant Plaquettaire ; AOD : Anticoagulant Oral Direct ; HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; LDL : Low Density Lipoprotein ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score. ;

### III. Événements cérébrovasculaires et mortalité

Durant le suivi, 36 (38 %) des 96 patients ayant présenté un infarctus cérébral sont décédés ; 23 (68 %) des 34 patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne sont décédés.

En cas de décès suivant un infarctus cérébral, le délai médian [25-75 percentiles] après l'infarctus cérébral était de 72 [19-213] jours. En cas de décès suivant une hémorragie intracrânienne, le délai médian [25-75 percentiles] après l'hémorragie était de 9 [1-172] jours.

Sur les 4094 patients de la population CORONOR suivis à 5 ans, la survenue d'un infarctus cérébral était corrélée à une augmentation du risque de mortalité non ajusté de 6,43 (IC 95% [4,56 – 9,08],  $p < 0,0001$ ). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète, un antécédent d'insuffisance cardiaque, et un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, l'augmentation du risque de mortalité était de 4,04 (IC 95% [2,80 – 5,83],  $p < 0,0001$ ). En cas d'hémorragie intracrânienne, le sur-risque de mortalité était encore plus important avec un risque relatif non ajusté de 24,29 (IC 95% [15,49 – 38,1],  $p < 0,0001$ ) et de 19,76 (IC 95% [12,41 – 31,48],  $p < 0,0001$ ) après ajustement.



## **IV. Facteurs associés à la survenue d'événements cardiovasculaires**

### **A. Infarctus cérébraux**

L'analyse univariée des variables associées à la survenue d'un infarctus cérébral dans la population CORONOR est représentée Tableau 6.

Il existait une association significative avec l'âge, le sexe masculin, l'hypertension artérielle, le diabète, un antécédent d'AVC, une fibrillation atriale connue à l'inclusion, l'insuffisance rénale, un traitement par AVK seul et par diurétique. L'antiagrégation plaquettaire, notamment par aspirine, et un traitement par statine étaient plus fréquents chez les patients n'ayant pas présenté d'infarctus cérébral.

A noter une association à la limite de la significativité entre une FEVG altérée et la survenue d'un infarctus cérébral.

**Tableau 6. Variables associées à la survenue d'un infarctus cérébral en analyse univariée dans la population CORONOR**

	Absence d'événement (n=3967)	Infarctus cérébral (n=96)	P
Age, années	67±12	72±12	<b>&lt;0,0001</b>
Sexe masculin	78%	69%	<b>0,027</b>
Angor stable à l'inclusion	7%	9%	0,414
Hypertension artérielle	60%	72%	<b>0,017</b>
Diabète	31%	44%	<b>0,007</b>
Histoire familiale de maladie coronaire	28%	21%	0,129
Antécédent d'AVC	7%	24%	<b>&lt;0,0001</b>
Antécédent d'infarctus du myocarde	62%	70%	0,134
Antécédent d'intervention aortique ou artérielle périphérique	9%	13%	0,306
Antécédent d'endartériectomie carotidienne	3%	3%	0,884
Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	7%	7%	0,950
Antécédent de coronarographie	99%	99%	0,824
Atteinte coronaire multitrunculaire	58%	57%	0,851
Antécédent de stent endocoronaire	69%	61%	0,111
Antécédent de pontage aorto- coronaire	21%	23%	0,698
Fibrillation atriale à l'inclusion	7%	14%	<b>0,014</b>
FEVG < 40%	6%	10%	0,059
DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	20%	38%	<b>&lt;0,0001</b>
Aspirine	77%	67%	<b>0,013</b>
Clopidogrel	40%	42%	0,743
Aspirine ou clopidogrel	97%	93%	<b>0,047</b>
Aspirine et clopidogrel	21%	16%	0,208
Antivitamine K	11%	17%	0,070
Antivitamine K seul	3%	6%	<b>0,043</b>
Antivitamine K et 1 antiagrégant plaquettaire	8%	10%	0,399
IEC	59%	61%	0,669
Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2	24%	25%	0,802
Antagoniste de l'aldostérone	7%	9%	0,298
Bétabloquant	80%	72%	0,067
Statine	92%	79%	<b>&lt;0,0001</b>

**Tableau 6. Variables associées à la survenue d'un infarctus cérébral en analyse univariée dans la population CORONOR (Suite) [2]**

Antagoniste calcique	25%	29%	0,344
Diurétique	31%	46%	<b>0,002</b>
Tabagisme actif	11%	15%	0,303
Indice de masse corporelle $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	31%	28%	0,511
Pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg	35%	43%	0,114
Cholestérol LDL $\geq 1$ g/L	30%	33%	0,573
HbA1c chez les patients diabétiques $\geq 7\%$	48%	32%	0,056

Les valeurs sont représentées en moyenne  $\pm$  écart-type ou n (%). Les valeurs de p ont été obtenues par analyse de Cox univariée. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; LDL : Low Density Lipoprotein.

Les 12 variables pour lesquelles a été montré une association statistique significative en analyse univariée ont fait l'objet d'une analyse multivariée. Ainsi, 5 variables indépendamment associées à la survenue d'un infarctus cérébral ont été identifiées (Tableau 7) :

**Tableau 7. Variables associées à la survenue d'un infarctus cérébral en analyse multivariée dans la population CORONOR**

	HR	IC 95%	P
<b>Antécédent d'AVC</b>	3,41	2,06 – 5,65	<0,0001
<b>Age (par année)</b>	1,04	1,02 – 1,07	<0,0001
<b>Absence de statine</b>	2,64	1,56 – 4,48	<0,0001
<b>Diabète</b>	1,79	1,16 – 2,76	0,008
<b>DFG &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	1,85	1,17 – 2,92	0,009

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.

Un épisode antérieur d'AVC apparaît ainsi comme un facteur de risque majeur dans la survenue d'un nouvel infarctus cérébral, ainsi que l'absence de statine avec des risques relatifs à respectivement 3,41 (IC95 % [2,06-5,65],  $p < 0,0001$ ) et 2,64 (IC95 % [1,56-4,48],  $p < 0,0001$ ).

A partir des variables significativement associées à la survenue d'infarctus cérébraux ci-dessus, nous avons élaboré un score de risque d'infarctus cérébral. Chacune des 5 variables a été associée à un nombre de points entre +1 et +2 selon la force d'association en analyse multivariée (Tableau 8.)

**Tableau 8. Calcul d'un score de risque d'infarctus cérébral à partir des données d'inclusion dans la population CORONOR.**

Variable	Coefficient dans l'analyse multivariée	Score
ATCD d'AVC	1,25	+2
Age > 75 ans	1,23	+2
Absence de statine	0,98	+2
Diabète	0,59	+1
DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,63	+1

AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

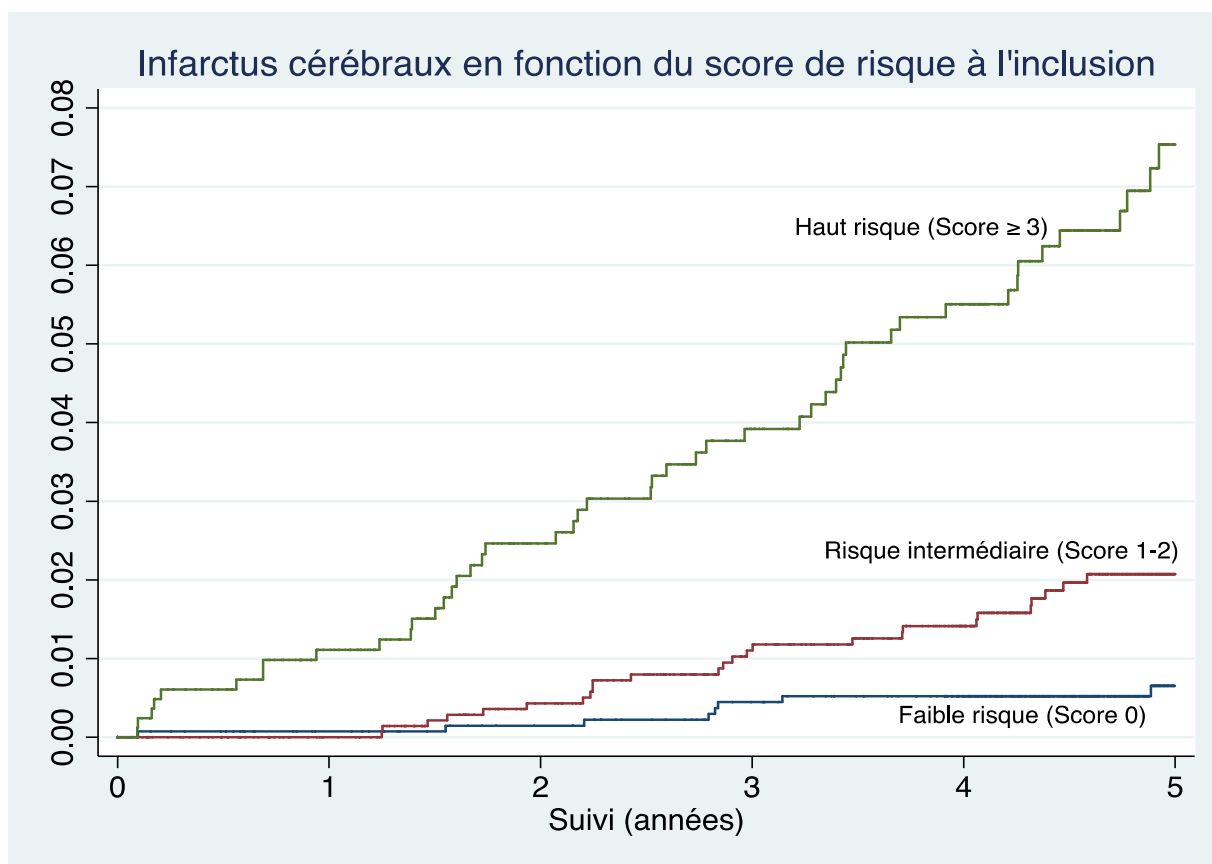
Trois groupes de risque étaient constitués en fonction du score obtenu en additionnant les 5 variables (Tableau 9.).

**Tableau 9. Répartition des patients en groupes à faible risque, risque intermédiaire, et haut risque (3749 patients avec données disponibles pour le calcul du score).**

Risque	Score	n (%)
Faible	0	1407 (37%)
Intermédiaire	1-2	1489 (40%)
Haut	≥ 3	853 (23%)

?

La survenue des infarctus cérébraux dans notre cohorte en fonction de ce score de risque est illustrée Figure 2.



**Figure 2. Survenue d'un infarctus cérébral lors du suivi en fonction du score de risque à l'inclusion.**

En abscisse : suivi (en années) ; En ordonnée : taux de survenue d'infarctus cérébral (en %) <sup>2</sup>

## B. Hémorragies intracrâniennes

L'analyse univariée des variables associées à la survenue d'un saignement intracrânien dans la population CORONOR est représentée Tableau 10.

**Tableau 10. Variables associées avec la survenue d'une hémorragie intracrânienne (analyse univariée)**

	Absence d'événement (n=3967)	Hémorragie intracrânienne (n=34)	P
Age, années	67±12	72±9	<b>0,005</b>
Sexe masculin	78%	79%	0,864
Angor stable à l'inclusion	7%	9%	0,713
Hypertension artérielle	60%	59%	0,907
Diabète	31%	29%	0,863
Histoire familiale de maladie coronaire	28%	32%	0,560

<sup>2</sup>

**Tableau 10. Variables associées avec la survenue d'une hémorragie intracrânienne (analyse univariée) (Suite) <sup>2</sup>**

Antécédent d'AVC	7%	21%	<b>0,002</b>
Antécédent d'infarctus du myocarde	62%	53%	0,262
Antécédent d'intervention aortique ou artérielle périphérique	9%	0%	0,060
Antécédent d'endartériectomie carotidienne	3%	6%	0,298
Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	7%	18%	<b>0,025</b>
Antécédent de coronarographie	99%	100%	0,593
Atteinte coronaire multitrunculaire	58%	53%	0,568
Antécédent de stent endocoronaire	69%	59%	0,198
Antécédent de pontage aorto-coronaire	21%	24%	0,749
Fibrillation atriale à l'inclusion	7%	21%	<b>0,002</b>
FEVG < 40%	6%	3%	0,476
DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	20%	34%	<b>0,038</b>
Aspirine	77%	71%	0,344
Clopidogrel	40%	41%	0,890
Aspirine ou clopidogrel	97%	94%	0,448
Aspirine et clopidogrel	21%	18%	0,642
Antivitamine K	11%	38%	<b>&lt;0,0001</b>
Antivitamine K seul	3%	6%	0,274
Antivitamine K et 1 antiagrégant plaquettaire	8%	32%	<b>&lt;0,0001</b>
IEC	59%	62%	0,770
Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2	24%	26%	0,726
Antagoniste de l'aldostérone	7%	6%	0,853
Bétabloquant	80%	65%	<b>0,033</b>
Statine	92%	97%	0,311
Antagoniste calcique	25%	21%	0,560
Diurétique	31%	44%	0,093
Tabagisme actif	11%	6%	0,325
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	31%	18%	0,088
Pression artérielle ≥ 140-90 mmHg	35%	50%	0,067
Cholestérol LDL ≥ 1 g/L	30%	18%	0,148
HbA1c chez les patients diabétiques ≥ 7%	48%	56%	0,670

Les valeurs sont représentées en moyenne ± écart-type ou n (%). Les valeurs de p ont été obtenues par analyse de Cox univariée. Une valeur de p < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; LDL : Low Density Lipoprotein.

Ainsi, 7 variables étaient significativement associées avec la survenue d'hémorragies intracrâniennes : l'âge, un antécédent d'AVC, un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, une fibrillation atriale connue à l'inclusion, une insuffisance rénale, la prise d'AVK, la prise d'AVK et d'un antiagrégant, la prise de bêtabloquants.

Les résultats de l'analyse multivariée de ces 7 variables sont représentés dans le Tableau 11.

**Tableau 11. Variables associées à la survenue d'une hémorragie intracrânienne en analyse multivariée dans la population CORONOR**

	HR	IC 95%	P
<b>Association AVK et antiagrégant</b>	5,76	2,77 – 12	<0,0001
<b>Age (par année)</b>	1,04	1,01 – 1,09	0,007

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. AVK : Antivitamine K

?

Une anticoagulation par AVK associée à un antiagrégant est associée à un sur-risque majeur d'hémorragie intracrânienne avec un risque relatif à 5,76 (IC95 % [2,77-12],  $p < 0,0001$ ). De même pour l'âge avec un sur-risque de 4% par année d'âge passée (IC95 % [1,01-1,09],  $p < 0,007$ ).

## DISCUSSION

### I. Caractéristiques de la population du registre CORONOR

Une des particularités de notre population est la grande stabilité des patients coronariens inclus. En effet, l'intervalle moyen entre le dernier événement coronarien et l'inclusion était long avec respectivement une médiane [minimum – maximum] de 5 ans [1 - 34 ans] pour les IDM, et de 4 ans [1 - 33 ans] pour la dernière revascularisation coronarienne. En comparaison, la plupart des registres sur les patients coronariens stables incluait des patients moins d'un an après l'événement aigu. La population du registre CORONOR se distingue donc sur ce point de la plupart des études portant sur le pronostic et la prévention secondaire chez les patients coronariens.

Comme attendu dans une population de coronariens, les patients étaient le plus souvent de sexe masculin, assez âgés, et avaient un antécédent d'IDM dans 62% des cas. Très peu de patients avaient un angor persistant à l'inclusion (7 %), ce qui illustre un bon contrôle sur le plan symptomatique. Ceci peut s'expliquer d'une part, par le fort taux de prescription des traitements de prévention secondaire, ayant un effet anti-angineux reconnu, et d'autre part, par le large usage de la revascularisation, notamment percutanée (69 %). Une méta-analyse incluant 7182 patients issus de plusieurs essais randomisés comparant le traitement médical optimal et l'angioplastie chez le coronarien stable a mis en évidence une supériorité



de l'angioplastie dans l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (31) avec notamment moins d'hospitalisations pour angor ou nouvelle revascularisation. Il n'était par contre pas retrouvé de bénéfice significatif sur les critères pronostiques comme la mortalité ou la récurrence d'IDM (32). Ces pratiques sont en accord avec les recommandations européennes (7,8) conseillant la revascularisation chez le coronarien stable à visée symptomatique, ou en cas d'ischémie myocardique avérée (et selon l'anatomie coronaire) puisqu'elle est corrélée à un moins bon pronostic fonctionnel chez les patients à « bas risque », comme ceux du registre CORONOR. Le traitement médical optimal et la revascularisation coronaire sont donc deux aspects complémentaires de la prise en charge de ces patients. L'enjeu actuel reste donc l'amélioration du pronostic chez ces patients dont on sait la très large imputabilité à la mortalité globale dans le monde.

L'efficacité des traitements de prévention secondaire chez les patients coronariens est aujourd'hui bien connue (7,23). Dans notre cohorte, ces traitements étaient largement prescrits malgré un long intervalle depuis le dernier événement coronarien, notamment en comparaison avec les registres européens portant sur le contrôle des facteurs de risque chez les coronariens stables, comme la récente étude EUROASPIRE IV (33) (CORONOR versus EUROASPIRE IV : AAP 96% versus 93,8% ;  $\beta$ -bloquants 79 % versus 82,6 % ; IEC/ARA2 83 % versus 75,1 % ; Statines 92 % versus 85,7 % respectivement dans CORONOR et EUROASPIRE IV).

Les facteurs de risque cardiovasculaires au moment de l'inclusion étaient également mieux contrôlés dans la population CORONOR que dans celle d'EUROASPIRE IV, notamment pour le tabagisme actif (11 % versus 16 %), le cholestérol LDL  $\geq$  1g/l (30 % versus 42 %), et la pression artérielle  $\geq$  140-90mmHg

(35 % versus 42,7 %). Le contrôle du diabète était identique dans les deux registres (48 % d'HbA1c  $\geq$  7 % chez les patients diabétiques). Les patients du registre CORONOR paraissent donc mieux traités en comparaison aux données de ce registre européen.

De même, dans l'étude CORONOR (34), le risque annuel de mortalité (sur 2 ans de suivi) était similaire à celui d'une population témoin appariée sur l'âge et le sexe (3,3 %). Seuls 41 % des décès survenus à 2 ans étaient d'origine cardiovasculaire. Par ailleurs on ne notait que peu d'événements cardiovasculaires majeurs dans cette population avec un risque annuel d'AVC de 0,6 %, et d'IDM de 1,1 %.

Ces résultats sont encourageants quant à l'efficacité des mesures de prévention secondaire, mais il persiste une nette marge de progression dans ce domaine. On observe d'ailleurs une amélioration du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et un meilleur taux de prescription des traitements validés de prévention secondaire entre EUROASPIRE III (35) et EUROASPIRE IV.

Il est importante de noter que la population du registre CORONOR n'est pas sélectionnée et est donc représentative des coronariens stables de la région Nord-Pas-De-Calais, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des cohortes où les patients porteur de lourdes comorbidités, ou trop âgés étaient systématiquement exclus. Ainsi dans le registre CLARIFY incluant plus de 30 000 coronariens stables dans 45 pays, la mortalité à 1 an était évaluée à 1,5 % (36) soit deux fois moins que dans notre registre, mais les patients dont l'espérance de vie estimée était inférieure à 5 ans étaient exclus. Cela renforce d'autant l'impression d'efficacité des traitements de prévention secondaire y compris chez les coronariens stables les plus fragiles qui ont été inclus dans CORONOR.

Nos patients avaient plus fréquemment un antécédent d'AVC à l'inclusion que dans les registres européens sur les coronariens stables (8 % versus 4 à 4,6 %) (35,36). Ceci peut s'expliquer par des patients plus âgés dans notre cohorte (67 ans versus 62 à 64 ans dans les études EUROASPIRE IV et CLARIFY), et par l'exclusion des patients décédés avant suivi dans EUROASPIRE, ainsi que des patients aux comorbidités lourdes dans CLARIFY.

La proportion respective d'antécédent d'AVC ischémique et hémorragique à l'inclusion est cohérente avec celle de la population générale estimée par les registres de Dijon, Lille et Brest sur l'incidence des AVC entre 2008 et 2012, soit environ 85 % d'AVC ischémiques et 15 % d'AVC hémorragiques (37) si on excluait les hématomes sou-duraux, qui ne sont pas considérés comme AVC en tant que tel dans la littérature.

Les mesures de prévention secondaire chez les coronariens visent les récurrences d'événements coronariens ainsi que la survenue des AVC. Il est donc intéressant d'analyser leur incidence, leurs facteurs favorisants, et leur impact pronostique dans cette population bien traitée en prévention secondaire.

## **II. Événements cérébrovasculaires à 5 ans**

La survenue des événements cérébrovasculaires sur les 5 ans de suivi suit une courbe linéaire (Figure 1). On peut ainsi estimer l'incidence annuelle des infarctus cérébraux et des saignements intracrâniens à 669 / 100 000 patients-année, soit environ 2,5 fois l'incidence dans la population générale estimée à 260 / 100 000 patients-année dans l'analyse de 3 registres français entre 2008 et 2012 (37). A noter que ces registres excluaient les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les

hématomes sous-duraux, que nous avons choisi d'inclure dans notre étude afin de mieux illustrer le risque global d'hémorragie intracrânienne, même si cela rend la comparaison avec les registres de population moins pertinente.

A 5 ans, 103 infarctus cérébraux étaient survenus dans notre cohorte, soit 75 % de l'ensemble des événements relevés. Cette moindre proportion relative d'AVC ischémiques peut s'expliquer par le choix d'avoir groupé AVC hémorragiques (hémorragies cérébrales et hémorragies sous-arachnoïdiennes) et hémorragies intracrâniennes extra-parenchymateuses représentées dans notre population uniquement par les hématomes sous-duraux. En les excluant, on retrouve la répartition entre AVC ischémiques et hémorragiques observée dans la littérature (38).

L'incidence des infarctus cérébraux dans notre étude était ainsi de 500 / 100 000 patients-année contre environ 220 / 100 000 patients-année chez les français de plus de 35 ans (37). Même si leur incidence absolue reste relativement faible, les infarctus cérébraux semblent rester au moins deux fois plus fréquents chez les coronariens stables malgré des traitements de prévention cardiovasculaire secondaire largement prescrits et des facteurs de risque bien contrôlés.

La classification TOAST (11), largement utilisée dans la littérature, a été choisie pour déterminer l'étiologie des AVC ischémiques.

La distribution des différents types d'infarctus cérébraux étaient cohérente avec celles des différents registres de population sauf pour les infarctus lacunaires qui étaient moins fréquents dans notre cohorte (39–44). Il est possible que le bon contrôle de la pression artérielle dans notre population soit à l'origine de cette différence compte tenu de l'impact majeur de l'hypertension artérielle sur le risque de survenue d'infarctus lacunaires (45). Il est cependant important de noter que la proportion de chaque étiologie d'infarctus cérébral varie significativement selon les

registres, ce qui peut être expliqué par le degré variable d'exhaustivité des bilan étiologiques réalisés selon les régions et les centres (46).

La majorité des infarctus cérébraux était d'origine cardio-embolique, ce qui est cohérent avec les données de la littérature où leur fréquence est comprise entre 19 et 37% des cas (47). Leur prédominance marquée (45 %) dans notre étude pourrait s'expliquer par une population plus âgée (médiane 72±12 ans), la fréquence de l'hypertension artérielle (60 %), et la coronaropathie sous-jacente qui sont associés à la survenue de la fibrillation atriale (48).

Le score NIHSS médian [25 – 75 percentiles] des infarctus cérébraux dans notre étude était de 4 [1 – 8], ce qui est comparable au score observé entre 2003 et 2009 sur les 1 000 000 premiers AVC ischémiques consécutifs inclus dans un registre américain, qui était de 5 [2 -11] (49).

Parmi les infarctus cérébraux observés à 5 ans, 30 % des patients étaient pris en charge dans les délais permettant une thrombolyse, qui a été réalisée dans 17 % des cas. Les données de la littérature montrent une utilisation croissante de la thrombolyse au fil des années (50) compte tenu de son bénéfice sur le pronostic fonctionnel, proportionnel à sa précocité d'administration dans ce délai (14), et depuis l'élargissement du délai limite de 3 à 4,5 heures.

Ce taux de thrombolyse, cohérent avec les données récentes (14,6 % aux Pays-Bas en 2012 (51)), s'expliquerait en grande partie par le délai de prise en charge des patients ; les contre-indications à la thrombolyse seraient moins fréquemment imputées (52). Les contre-indications de l'ACTILYSE spécifique aux AVC ischémiques restreignent théoriquement beaucoup son utilisation et incluent notamment un déficit neurologique mineur ou s'améliorant rapidement, trop sévère (NIHSS >25), l'anticoagulation orale, le diabète, ou l'âge supérieur à 80 ans. La

thrombolyse est pourtant fréquemment utilisée en dehors de ces critères limitant sans altération du pronostic (53).

Une récente méta-analyse sur l'efficacité et le pronostic après thrombolyse confirmait ce constat avec un bénéfice similaire sur le pronostic neurologique à 3 - 6 mois et sans surmortalité globale quelle que soit l'âge des patients ou la sévérité de l'AVC. On notait un sur-risque absolu d'hémorragie intracrânienne fatale de 2 % dans le groupe thrombolyse (stable en fonction de l'âge et la sévérité) toujours contrebalancé par une survie sans séquelle majorée de 5 à 10 % selon la précocité de la thrombolyse (14).

La prise en charge en Unité Neuro-Vasculaire (UNV) est associée à un meilleur pronostic fonctionnel et à une moindre mortalité en cas d'AVC (54). Dans la population CORONOR, 81% des patients ayant présenté un infarctus cérébral avaient été pris en charge en UNV, ce qu'on peut expliquer par la forte concentration de centres possédant une UNV dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Les hémorragies intracrâniennes représentaient 25 % des événements cérébro-vasculaires à 5 ans. Il est important de rappeler que nous avons choisi d'inclure dans ce groupe toutes les formes de saignements intracrâniens que nous avons observés à 5 ans, à savoir hémorragie cérébrale, hémorragie sous-arachnoïdienne, et hématomes sous duraux. Ce choix s'explique par la volonté de mieux refléter le risque global d'hémorragie intracrânienne chez ces patients sous traitement anti-thrombotique.

Ainsi ces événements hémorragiques forment un groupe hétérogène comprenant des pathologies très différentes les unes des autres, que ce soit sur le plan physiopathologique ou des facteurs favorisants. Elles partagent cependant, comme tout événement hémorragique, un sur-risque lié aux anti-thrombotiques.

L'incidence des événements hémorragiques était de 166 / 100 000 patients-année dont 78 / 100 000 patients-années secondaires aux hémorragies cérébrales. En France, l'incidence des hémorragies cérébrales chez les patients de plus de 35 ans entre 2008 et 2012 était de 39 / 100 000 patients-année soit 2 fois moins fréquente que dans notre population.

Il est possible que l'incidence des AVC hémorragiques (hémorragies cérébrales et sous-arachnoïdiennes) soit sous-estimée ; en effet on estimerait à 12 % le taux de décès avant l'arrivée à l'hôpital secondaire à une hémorragie sous-arachnoïdienne (55).

Les hémorragies sous-arachnoïdiennes étaient la forme la moins fréquente d'hémorragie intracrânienne dans notre étude et ne représentaient, avec seulement 7 cas en 5 ans, que 5,7 % des AVC dans notre population, ce qui est cohérent avec les données de la littérature : 1 à 6% des AVC dans les pays riches entre 2000 et 2008 ; et son incidence était de 34 / 100 000 patients-année dans notre population, contre 2 à 10 / 100 000 patients-années dans 3 registres français de 2000 à 2008 (46). L'incidence des hémorragies sous-arachnoïdiennes dans notre étude et dans la population générale est néanmoins à comparer avec prudence compte tenu de la rareté de la pathologie et du faible taux de survenue dans notre étude.

Les hématomes sous-duraux représentaient 44 % des hémorragies intracrâniennes dans notre étude, et étaient très majoritairement d'origine post-traumatique. Cette pathologie diffère donc significativement des AVC (infarctus cérébraux, hémorragies sous-arachnoïdiennes et hémorragies cérébrales) qui sont le plus souvent spontanés et associés à des facteurs de risque comparables à ceux de la maladie coronaire (45,56). Les hématomes sous-duraux sont plus rarement spontanés et d'étiologies très diverses sans rapport avec la maladie coronaire ou ses facteurs de risque (57).

### **III. Impact sur la mortalité dans la population CORONOR**

On observe dans notre cohorte une forte surmortalité en cas de survenue d'un infarctus cérébral ou d'une hémorragie intracrânienne. En effet, 38 % des patients ayant présenté un infarctus cérébral et 68 % de ceux ayant présenté une hémorragie intracrânienne au cours des 5 ans de suivi sont décédés.

Ainsi le risque relatif ajusté de décès était multiplié par 4 en cas d'infarctus cérébral, et par près de 20 en cas d'hémorragie intracrânienne.

Dans la littérature, la mortalité à 1 mois était comprise entre 17 et 30 % tous types d'AVC confondus (ne comprend donc pas les hématomes sous-duraux), avec une forte variabilité en fonction du type d'AVC, cohérente avec nos résultats. Ainsi, la mortalité à 1 mois la plus élevée était associée aux hémorragies cérébrales avec 25 à 35 % ; une mortalité semblable était observée en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Les infarctus cérébraux étaient de moins mauvais pronostic avec une mortalité à 1 mois de 13 à 23 % (46).

Dans notre étude, l'intervalle entre l'infarctus cérébral ou l'hémorragie intracrânienne et le décès est d'ailleurs compatible avec une mortalité à un mois nettement plus importante dans les hémorragies intracrâniennes puisque leur délai médian de décès était de 9 jours contre 72 jours pour les infarctus cérébraux.

La mortalité à 1 mois liée aux AVC de tous types confondus est en baisse sur les 4 dernières décennies. Cette tendance semble principalement attribuable à l'amélioration du pronostic dans les AVC ischémiques avec les progrès thérapeutiques des dernières décennies (46). La diminution de la mortalité à 1 mois après AVC hémorragique est incertaine au vu de la discordance entre les différentes études. Ainsi une méta-analyse de 36 études portant sur les hémorragies cérébrales



entre 1980 et 2008 ne retrouvait pas de diminution de la mortalité à 1 mois sur cette période (58), contrairement au registre de Dijon qui retrouve une amélioration significative (59).

L'étude CORONOR, se basant sur la même cohorte ne retrouvait pas de sur-risque de mortalité à 2 ans chez les coronariens stables bien traités en comparaison à une population appariée sur l'âge et le sexe, et ce malgré un sur-risque déjà existant d'AVC en comparaison à la population générale. Ce constat pourrait s'expliquer par le faible nombre d'AVC survenus lors du suivi à 2 ans ; constat qui pourrait ne plus être valable à 5 ans et à plus long terme compte tenu du fort sur-risque de mortalité associé et d'une incidence annuelle d'AVC nettement supérieure à celle de la population générale.

Il semble donc important d'identifier les facteurs associées à la survenue des infarctus cérébraux et saignement intracrâniens afin d'en diminuer l'incidence en optimisant si possible les mesures de prévention secondaire chez ces patients à haut risque.

#### **IV. Facteurs associés et scores prédictifs d'infarctus cérébraux et d'hémorragies intracrâniennes**

L'analyse multivariée des caractéristiques des patients ayant présenté des infarctus cérébraux a permis d'identifier 5 variables indépendamment associées à leur survenue : un antécédent d'AVC, l'âge, l'absence de statines, le diabète, et l'insuffisance rénale.

Un antécédent personnel d'AVC apparaît, comme attendu, être un facteur fortement associé avec un risque relatif multiplié par 3,4. En effet, dans la plupart des pathologies, le risque de récurrence se majore significativement dans le contexte de prévention secondaire en comparaison à la prévention primaire. L'objectif même des mesures de prévention secondaire est de ramener au maximum ce risque autour de celui de la population générale ; objectif semblant accessible au vu des résultats de l'étude CORONOR confirmant l'efficacité des traitements de prévention secondaire sur la mortalité à 2 ans chez des coronariens stables traités de façon satisfaisante (34).

L'âge était également fortement corrélé à la survenue d'un infarctus cérébral avec un sur-risque de 4 % chaque année de vie supplémentaire. Ce constat s'inscrit logiquement dans le cadre d'une pathologie liée au vieillissement, avec une large imputabilité de l'athérosclérose, et des pathologies à risque cardio-embolique dominées par la fibrillation atriale, dont l'impact sur le pronostic se maintient même chez les plus âgés (60).

L'antécédent personnel d'AVC et l'âge constituent des facteurs de risque non modifiables, dont l'impact pourrait être diminué par des mesures de prévention secondaire plus strictes notamment chez les sujets considérés moins à risque, tels que les sujets âgés sans antécédent d'AVC, chez qui les traitements sont souvent moins agressifs.

La récente étude INTERSTROKE, comparant 3000 patients ayant présenté un premier épisode d'AVC et 3000 témoins à travers 22 pays, a identifié 10 facteurs de risque indépendants d'infarctus cérébral dont 5 étaient impliqués dans plus de 80% des AVC ischémiques : l'hypertension, le tabagisme actif, l'obésité abdominale, le régime alimentaire et l'activité physique (45).

Dans notre étude, l'hypertension artérielle qui est le facteur de risque le plus fortement associé à la survenue d'AVC notamment ischémique dans INTERSTROKE (OR 2,37 ; IC 95 % [2,00–2,79]) n'était pas identifiée comme un facteur de risque indépendant en analyse multivariée. On peut l'expliquer de plusieurs façons : par la puissance insuffisante au vu du relativement faible taux d'événement dans notre population ; et par l'atténuation de l' « effet risque » de l'hypertension artérielle dans notre population, secondaire au bon contrôle de la pression artérielle avec 99% de patients sous traitement antihypertenseur.

De même pour le tabagisme actif qui n'était pas identifié comme une variable associée significativement aux infarctus cérébraux, ce qui pourrait s'expliquer par la faible proportion de fumeurs actifs (11 % versus 37 %) dans notre population en comparaison à celle d'INTERSTROKE.

Le diabète par contre était significativement associé à la survenue d'infarctus cérébraux dans notre étude, comme dans INTERSTROKE, dans une proportion comparable (OR 1,60 ; IC 95 % [1,29–1,99] dans INTERSTROKE versus 1,79 ; IC95 % [1,16–2,76] dans CORONOR). De la même façon, une étude de l'impact pronostic du diabète chez les patients du registre REACH ayant une pathologie athérotrombotique connue (comme dans notre population) retrouvait à 4 ans deux fois plus d'AVC non fatals chez les diabétiques (6,7% ; IC95 % [6,2–7,2] versus 3,3% ; IC95 % [2,8–3,8] ;  $p < 0,001$ ) (61).

Il persiste donc un net sur-risque chez les patients diabétiques dans notre population, qui pourrait être réduit par un meilleur contrôle du diabète puisque seulement 52% de nos patients diabétiques avaient une hémoglobine glyquée < 7 %.

L'absence de traitement par statine à l'inclusion était associée à un sur-risque d'infarctus cérébral. C'est d'ailleurs le facteur de risque modifiable ayant la plus forte association statistique dans notre étude (RR 2,64 ; IC95 % [1,56 – 4,48],  $p < 0,0001$ ).

La faible disponibilité du taux de LDL-Cholestérol au moment de l'épisode ne nous a pas permis d'effectuer d'analyse sur cette variable.

L'efficacité des statines dans la prévention des infarctus cérébraux est bien connue : dans un essai randomisé portant sur une population de patient à haut risque cardiovasculaire dont 65% de coronariens suivis pendant 5 ans, on observait une baisse de 25% du risque global d'AVC et de 30% pour les AVC ischémiques dans le groupe simvastatine versus placebo (62). Ce bénéfice a également été retrouvé en prévention des récurrences d'infarctus cérébraux dans l'étude du registre SPARCL (63) avec une réduction du risque de 20% (RR 0,80 ; IC95% [0,69–0,92] ; P=0,002), quelle que soit l'étiologie de l'infarctus cérébral selon TOAST (64).

Il n'était pas retrouvé d'association entre un LDL-Cholestérol non contrôlé à l'inclusion ( $\geq 1$  g/L) et la survenue d'infarctus cérébraux, ce qui est en phase avec l'étude INTERSTROKE qui mettait par contre en évidence un effet protecteur significatif du HDL-Cholestérol.

Une valeur cible plus élevée de HDL-Cholestérol pourrait donc prévenir plus efficacement la survenue d'AVC ischémiques que la baisse du LDL-Cholestérol, mieux corrélée à la survenue d'événements coronariens (56). Les mécanismes expliquant l'efficacité des statines, au delà de son effet hypocholestérolémiant, ne sont pas complètement élucidés (65).

L'insuffisance rénale était également indépendamment associée à la survenue d'infarctus cérébraux dans notre étude. En effet l'insuffisance rénale chronique est associée à un sur-risque d'événement cardiovasculaire proportionnel à sa sévérité (66). Dans notre étude, 38 % des patients ayant présenté un infarctus cérébral avaient une insuffisance rénale, ce qui est cohérent avec la prévalence observée dans la littérature de 20 – 35 %. Son association à la survenue d'AVC ischémiques

étant délicate à affirmer compte tenu de facteurs de risque comparables et de leur association au vieillissement, une méta-analyse incluant 284 672 patients présentant 7863 AVC a été menée, et retrouvait un sur-risque significatif en cas d'insuffisance rénale (RR 1,45 ; IC95 % [1,26 – 1,68]) indépendamment de l'âge, du sexe, et des facteurs de risque cardiovasculaire associés (67).

Ce sur-risque pourrait en partie s'expliquer par le rôle de la fibrillation atriale dans la survenue des infarctus cérébraux. En effet on l'observe plus fréquemment chez les patients insuffisants rénaux (7 – 27% versus < 10 % dans la population générale) (68). De plus, l'insuffisance rénale est associée à un sur-risque hémorragique (69) compliquant l'évaluation du rapport bénéfice/risque des anticoagulants, ce qui aboutit à leur moindre utilisation et donc à un moins bon contrôle du risque thrombo-embolique chez ces patients (70). Des études consacrées au traitement de la fibrillation atriale chez les insuffisants rénaux pourraient permettre de définir des stratégies thérapeutiques standardisées spécifiques.

L'obésité définie par l'indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, concernait 31% de notre population à l'inclusion et n'était pas associée à un sur-risque d'AVC ischémique dans notre étude. Néanmoins l'IMC serait moins corrélé au risque cardiovasculaire que le rapport taille/hanche (71).

Il est surprenant de ne pas identifier la fibrillation atriale comme facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral. En effet, elle est associée à un risque d'AVC d'origine cardio-embolique multiplié par 2 à 5 selon les comorbidités dans la littérature (60). Les traitements anticoagulants, notamment les anti-vitamines K dans notre étude, permettaient une nette diminution de ce risque (RR 0,65 ; IC95 % [0,55

– 0,76] dans une analyse rétrospective des patients Medicare aux Etats-Unis (72)). Il est possible que le sur-risque lié à la fibrillation atriale ait été sous-estimé, puisque la variable analysée était la fibrillation atriale au moment de l'inclusion, soit en général plusieurs années avant l'AVC. En effet, une fibrillation atriale à l'inclusion n'était présente que pour 14% des infarctus cérébraux dans notre étude, alors qu'au moment de l'infarctus cérébral et au cours du bilan étiologique, on identifiait une fibrillation atriale dans 33% des cas.

Il est donc probable que le manque de puissance soit à l'origine de cette discordance. Il est également possible que, comme pour l'hypertension artérielle, son « effet risque » ait été atténué par l'efficacité des traitements anticoagulants.

Au vu des variables indépendamment associées à la survenue d'infarctus cérébraux dans notre étude, nous avons élaboré un score prédictif de risque d'infarctus cérébral chez les coronariens stables de la population CORONOR.

Les score prédictifs d'événements cardiovasculaire, tel SCORE recommandé par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (23) s'intéressent généralement au risque global d'événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, décès d'origine cardiovasculaire) en prévention primaire dans une population saine.

Les scores spécifiquement dédiés au risque d'AVC ischémique sont surtout utilisés dans la fibrillation atriale pour guider la décision d'anticoagulation.

La plupart des 5 variables retenues (âge > 75 ans, antécédent d'AVC, diabète, absence de statine, et insuffisance rénale) font partie des scores de risque d'AVC ischémiques validés principalement dans la fibrillation atriale comme le score CHA2DS2VASc (73) basé sur des critères uniquement cliniques, et les plus récents score ABC (74) et ATRIA (75) incluant des biomarqueurs, notamment la fonction rénale dans ATRIA. Bien que ces scores soit dédié à la fibrillation atriale, la concordance des variables avec notre score pourrait illustrer une certaine validité

externe puisque la fibrillation atriale serait impliquée dans plus de 50 % (76) des infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique qui constitue une des étiologies les plus fréquentes. Les scores de CHADS2 et CHA2DS2VASc ont d'ailleurs montré un rôle prédictif dans la survenue d'AVC ischémique chez les patients coronariens ne présentant pas de fibrillation atriale (77,78).

Les scores prédictifs spécifiques d'AVC ischémiques comme le score Essen, Stroke Prognostic Instrument, le score Hankey, et le score Life Long After Cerebral ischemia ne sont validés que pour l'évaluation du risque de récurrence d'AVC ischémique (79), et ne peuvent être directement comparés au score que nous proposons, même si on y retrouve la plupart des variables que nous avons identifiées.

L'utilisation de scores prédictifs validés pourrait permettre l'identification des sujets à haut risque d'infarctus cérébral, et l'amélioration des mesures préventives chez ces patients, par exemple par un contrôle plus strict des facteurs de risque cardiovasculaire.

De façon attendue, le traitement anticoagulant (seulement par AVK dans notre cohorte) était significativement associé à la survenue d'hémorragies intracrâniennes en analyse univariée. Comme précisé précédemment, nous avons choisi d'inclure dans ce groupe des pathologies très différentes afin d'évaluer le risque global d'hémorragie intracrânienne chez les patients coronariens stables de la population CORONOR, qui sont presque systématiquement sous traitement anti-thrombotique.

Les hémorragies intracrâniennes sous anticoagulants seraient composées à 70 % par les hémorragies cérébrales, et le reste par les hématomes sous duras (80) ; les deux pathologies pouvant être concomitantes dans un contexte post-traumatique notamment sous anticoagulant.

Il est intéressant de noter qu'un registre suisse de 1996 recensant les hémorragies intracrâniennes n'avait retrouvé aucune association entre fréquence des hémorragies sous-arachnoïdiennes et anticoagulation, contrairement aux hémorragies cérébrales. Dans ce même registre, les hémorragies cérébrales sous AVK représentaient 12 % des cas (81). La fréquence croissante de ces pathologies est secondaire au large usage des anticoagulants, notamment dans la fibrillation atriale, chez des patients de plus en plus âgés (82). La fréquence des hémorragies cérébrales sous AVK est ainsi 7 à 10 fois supérieure à celle des patients non anticoagulés (83). L'analyse de 5 essais randomisés portant sur des patients sous AVK pour de la fibrillation atriale estimait ainsi le risque annuel d'hémorragie cérébrale à 0,3 % (84).

Dans notre étude, 47% des patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne étaient sous AVK au moment de l'événement, dont au moins 25% présentaient un surdosage (INR > 3). L'étroite fenêtre thérapeutique (le plus souvent INR cible 2 – 3) et les nombreuses interactions médicamenteuses font partie des inconvénients majeurs des AVK, aboutissant à de fréquents surdosages impliqués dans 41 % des hémorragies cérébrales dans un registre suisse de 2002 (85).

En effet l'intensité de l'anticoagulation était significativement associée à un sur-risque proportionnel d'hémorragie intracrânienne et d'hématome sous-dural (86).

L'hypertension artérielle n'était pas significativement associée à la survenue d'hémorragies intracrâniennes dans notre étude. On peut l'expliquer de la même façon que pour les infarctus cérébraux (manque de puissance statistique ; bon contrôle de la pression artérielle), et également par la proportion significative d'hématomes sous-duraux pour lesquels l'hypertension artérielle n'est pas un facteur de risque reconnu (80).



Il est intéressant d'observer l'absence d'association significative entre la survenue d'hémorragie intracrânienne et la double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel dans une population sous mono anti-agrégation plaquettaire dans 96% des cas. Ce résultat est cohérent avec une récente méta-analyse portant sur l'efficacité et le profil de sûreté des antiagrégants plaquettaires chez les patients souffrant d'une pathologie cardio-vasculaire (87). On peut donc imaginer que la poursuite d'une double anti-agrégation plaquettaire serait raisonnable chez les patients à haut risque de récurrence d'événement coronarien ; comme après thromboses intra-stent multiples par exemple.

Après ajustement, seuls l'âge et l'association AVK et antiagrégant plaquettaire étaient indépendamment associés à la survenue d'hémorragies intracrâniennes.

Dans notre population de coronariens stables, 32 % des patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne étaient sous association antiagrégant plaquettaire et AVK à l'inclusion, et 41 % au moment de l'événement. On observe donc paradoxalement un taux de bithérapie en augmentation au cours des 5 ans de suivi.

Or, dans le contexte de maladie coronaire stable depuis au moins un an, comme c'est le cas dans CORONOR, il est recommandé, lorsqu'il existe une indication d'anticoagulation, de poursuivre une anticoagulation seule, et d'arrêter l'anti-agrégation plaquettaire, au vu de l'absence de bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaire et du sur-risque d'événement hémorragique (88).

La fréquence des hémorragies intracrâniennes pourrait donc sans doute être réduite en écourtant au maximum la durée d'association des traitements anti-thrombotiques dès que cela est possible.

## CONCLUSION

Chez les patients coronariens stables du registre CORONOR, il persiste un risque d'infarctus cérébral et d'hémorragie intracrânienne supérieur à deux fois celui de la population générale malgré un taux de prescription élevé des traitements de prévention secondaire. Les infarctus cérébraux représentent environ 85% des événements cérébrovasculaires dans cette population, comme dans la population générale. De plus il existe une surmortalité majeure chez les patients coronariens stables présentant un événement cérébrovasculaire, surtout en cas d'hémorragie intracrânienne.

Les facteurs de risque d'événement cérébrovasculaire identifiés dans cette population restent assez semblables aux facteurs de risque d'événement cardiovasculaire dans le contexte de prévention primaire. Les objectifs thérapeutiques dans le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire ne sont donc peut-être pas assez stricts

Compte tenu du pronostic péjoratif lié à ces événements, il paraît essentiel de poursuivre l'amélioration des mesures de prévention secondaire. En effet, on constate au fil des années et de l'optimisation des mesures de prévention secondaire, une diminution de la prévalence et une amélioration du pronostic liés aux événements cérébrovasculaires, surtout pour les infarctus cérébraux. Ce constat est encourageant quant à l'efficacité des progrès faits dans ce domaine.

Les associations des traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants apparaissent comme un facteur de risque modifiable majeur dans la survenue des

hémorragies intracrâniennes dans la population du registre CORONOR. Il paraît donc important de réduire au minimum la durée de telles associations, lorsque la situation clinique le permet.

Des études portant sur l'efficacité de mesures de prévention secondaire renforcées sur le risque d'événement cérébrovasculaire seraient donc souhaitables afin d'améliorer la prise en charge globale des patients coronariens stables.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. WHO. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int.gate2.inist.fr/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe. *Clinical PERSPECTIVE*. *Circulation*. 17 mai 2016;133(20):1916-26.
3. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. nov 2013;1(5):e259-281.
4. Hektoen L. Embolism of the left coronary artery; sudden death. *Med Newsl (Lond)*. 1892;
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
6. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):782-8.
7. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 7 oct 2013;34(38):2949-3003.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 10 janv 2014;46(4):517-92.

9. Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 12 juill 1979;301(2):61-8.

10. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century [Internet]. [cité 24 août 2016]. Disponible sur: <http://stroke.ahajournals.org>

11. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1 janv 1993;24(1):35-41.

12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 3 janv 2013;44(3):870-947.

13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.

14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 5 déc 2014;384(9958):1929-35.

15. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*. 24(6):620.

16. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. mars 2007;6(3):215-22.

17. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of

the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 10 janv 2015;46(10):3020-35.

18. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):11-20.

19. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 6 janv 2012;43(6):1711-37.

20. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 10 oct 2000;55(7):952-9.

21. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. mai 1957;2(5):200-15.

22. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J van. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 5 janv 1988;19(5):604-7.

23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 1 août 2016;37(29):2315-81.

24. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 sept 2004;364(9438):937-52.

25. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 10 juill 2010;376(9735):112-23.

26. Al Suwaidi J, Al Habib K, Asaad N, Singh R, Hersi A, Al Falaeh H, et al. Immediate and one-year outcome of patients presenting with acute coronary syndrome complicated by stroke: findings from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:64.
27. Kajermo U, Ulvenstam A, Modica A, Jernberg T, Mooe T. Incidence, Trends, and Predictors of Ischemic Stroke 30 Days After an Acute Myocardial Infarction. *Stroke.* 5 janv 2014;45(5):1324-30.
28. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, Daubail B, Richard C, Béjot Y, et al. Frequency and Predictors of Stroke After Acute Myocardial Infarction Specific Aspects of In-Hospital and Postdischarge Events. *Stroke.* 12 janv 2014;45(12):3514-20.
29. Binsell-Gerdin E, Graipe A, Ögren J, Jernberg T, Mooe T. Hemorrhagic stroke the first 30 days after an acute myocardial infarction: incidence, time trends and predictors of risk. *Int J Cardiol.* sept 2014;176(1):133-8.
30. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. *Stroke.* 8 janv 1999;30(8):1534-7.
31. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 21 déc 2004;110(25):3789-94.
32. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 8 janv 2012;5(4):476-90.
33. Kotseva K, Wood D, Bacquer DD, Backer GD, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 1 avr 2016;23(6):636-48.
34. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. Prognosis of Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the CORONOR Study). *Am J Cardiol.* 1 avr 2014;113(7):1142-5.

35. Kotseva K, Wood D, Backer GD, Bacquer DD, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 1 avr 2009;16(2):121-37.
36. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C, Tendera M, Ford I, Kääl S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 1 nov 2012;33(22):2831-40.
37. COMPARISON OF STROKE RATES BETWEEN WOMEN AND MEN: CONTRIBUTIONS FROM THE DIJON, BREST AND LILLE STROKE REGISTRIES, FRANCE, 2008-2012 - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016\\_7-8\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_2.html)
38. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation.* 26 janv 2016;133(4):e38-360.
39. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in Vascular Risk Factors Between Etiological Subtypes of Ischemic Stroke Importance of Population-Based Studies. *Stroke.* 8 janv 2003;34(8):2050-9.
40. Feigin V, Carter K, Hackett M, Barber PA, McNaughton H, Dyal L, et al. Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002–2003. *Lancet Neurol.* févr 2006;5(2):130-9.
41. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Bugge F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2012;33(1):69-75.
42. Béjot Y, Mehta Z, Giroud M, Rothwell PM. Impact of Completeness of Ascertainment of Minor Stroke on Stroke Incidence Implications for Ideal Study Methods. *Stroke.* 7 janv 2013;44(7):1796-802.
43. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, Padayachee S, Chambers J, Rudd AG, et al. Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population



based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2011;82(5):527-33.

44. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke Subtype Classification to Mechanism-Specific and Undetermined Categories by TOAST, A-S-C-O, and Causative Classification System Direct Comparison in the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 8 janv 2010;41(8):1579-86.

45. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 10;376(9735):112-23.

46. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. avr 2009;8(4):355-69.

47. Béjot Y., Touzé E. *Epidemiology of cerebrovascular disease and stroke*. N Y Oxf Univ Press. 2015;

48. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in Cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15 400 Emergency Department Patients in 46 Countries CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 15 avr 2014;129(15):1568-76.

49. Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Zhao X, Olson DW, et al. Characteristics, Performance Measures, and In-Hospital Outcomes of the First One Million Stroke and Transient Ischemic Attack Admissions in Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 5 janv 2010;3(3):291-302.

50. Singer OC, Hamann GF, Misselwitz B, Steinmetz H, Foerch C. Time Trends in Systemic Thrombolysis in a Large Hospital-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(4):316-21.

51. Scherf S, Limburg M, Wimmers R, Middelkoop I, Lingsma H. Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC Neurol* [Internet]. 21 avr 2016 [cité 29 août 2016];16. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839134/>

52. Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Reasons for low thrombolysis rate in a Norwegian ischemic stroke population. *Neurol Sci.* 17 juill 2014;35(12):1977-82.
53. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, DeFelipe-Mimbrera A, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol.* 1 mars 2012;19(3):390-4.
54. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *The Lancet.* 2 févr 2007;369(9558):299-305.
55. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* mai 1995;45(5):871-4.
56. Yusuf S, Hawken S, Ôunpoo S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 11;364(9438):937-52.
57. Coombs JB, Coombs BL, Chin EJ. Acute Spontaneous Subdural Hematoma in a Middle-Aged Adult: Case Report and Review of the Literature. *J Emerg Med.* sept 2014;47(3):e63-8.
58. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* févr 2010;9(2):167-76.
59. Bejot Y, Rouaud O, Durier J, Caillier M, Marie C, Freysz M, et al. Decrease in the Stroke Case Fatality Rates in a French Population-Based Twenty-Year Study. *Cerebrovasc Dis.* 19 sept 2007;24(5):439-44.
60. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 8 janv 1991;22(8):983-8.
61. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death. *CLINICAL PERSPECTIVE.* *Circulation.* 8 sept 2015;132(10):923-31.

62. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
63. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 10 août 2006;355(6):549-59.
64. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Sillesen H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke*. 4 janv 2009;40(4):1405-9.
65. Aboa-Eboulé C, Binquet C, Jacquin A, Hervieu M, Bonithon-Kopp C, Durier J, et al. Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study. *J Neurol*. 24 juin 2012;260(1):30-7.
66. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 23 sept 2004;351(13):1296-305.
67. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 30 sept 2010;341:c4249.
68. Aronow WS. Acute and chronic management of atrial fibrillation in patients with late-stage CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. avr 2009;53(4):701-10.
69. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
70. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. août 2014;13(8):823-33.

71. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *The Lancet*. 11 nov 2005;366(9497):1640-9.
72. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 4 janv 2006;37(4):1070-4.
73. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. févr 2010;137(2):263-72.
74. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 mai 2016;37(20):1582-90.
75. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc*. 18 juin 2013;2(3):e000250.
76. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2 janv 2014;45(2):520-6.
77. Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. *Heart*. 10 janv 2014;100(19):1524-30.
78. Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS2 score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. sept 2011;162(3):555-61.
79. Weimar C, Benemann J, Michalski D, Müller M, Luckner K, Katsarava Z, et al. Prediction of Recurrent Stroke and Vascular Death in Patients With Transient

Ischemic Attack or Nondisabling Stroke A Prospective Comparison of Validated Prognostic Scores. *Stroke*. 3 janv 2010;41(3):487-93.

80. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral Anticoagulants and Intracranial Hemorrhage Facts and Hypotheses. *Stroke*. 8 janv 1995;26(8):1471-7.

81. Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N, Brandt L, Säveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 11 janv 2000;69(5):601-7.

82. Smith NL, Psaty BM, Furberg CD, White R, Lima JA, Newman AB, et al. Temporal trends in the use of anticoagulants among older adults with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 26 juill 1999;159(14):1574-8.

83. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulant Therapy Current Practices and Unresolved Questions. *Stroke*. 1 janv 2006;37(1):256-62.

84. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 11 juill 1994;154(13):1449-57.

85. Jönsson AK, Spigset O, Jacobsson I, Hägg S. Cerebral haemorrhage induced by warfarin - the influence of drug-drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2007;16(3):309-15.

86. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1 juin 1994;120(11):897-902.

87. Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FWA, Gurbel PA, et al. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2 janv 2014;45(2):492-503.

88. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 26 août 2016;ehw210.

## ANNEXES

## Annexe 1 : National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

<b>1a Conscience</b> Réactivité globale	vigilant, réagit vivement	0		
	non vigilant, somnolent, réagit ou répond après stimulation mineure	1		
	réaction adaptée uniquement après stimulation intense ou douloureuse	2		
	réponse stéréotypée (neurovégétative) ou aréactivité totale	3		
<b>1b Conscience</b> Orientation dans le temps : âge, mois	répond bien à 2 questions : son âge et le mois de l'année en cours	0		
	ne répond correctement qu'à une des 2 questions	1		
	ne répond correctement à aucune des 2 questions, aphasique	2		
<b>1c Conscience</b> Exécution d'ordres simples	Exécute bien 2 ordres : fermer-ouvrir les yeux, fermer-ouvrir une main	0		
	Exécute correctement un seul ordre sur les 2	1		
	N'exécute aucun des 2 ordres ( <i>choisir la main non parétique</i> )	2		
<b>2 Oculomotricité</b> (horizontale seule)	mouvements volontaires et réflexe oculo-céphalique normaux	0		
	déviations réductibles du regard	1		
	déviations forcées ou paralysie complète ( <i>malgré manœuvres oculo-céphaliques</i> )	2		
<b>3 Champ visuel</b> (4 quadrants testés par comptage des doigts)	aucun trouble du champ visuel	0		
	asymétrie du champ visuel	1		
	hémianopsie complète	2		
	absence de vision et/ou absence de clignement à la menace	3		
<b>4 Paralysie faciale</b> (montrer les dents, lever les sourcils, fermer les yeux)	mobilité normale et symétrique	0		
	paralysie mineure (sillon nasogénien effacé, sourire asymétrique)	1		
	paralysie partielle (concernant la partie inférieure de la face)	2		
	paralysie faciale complète (faciale supérieure et inférieure)	3		
		<b>G</b>	<b>D</b>	<b>T</b>
<b>5 Motricité MS *</b> <b>5<sub>G</sub> bras gauche (G)</b> <b>5<sub>D</sub> bras droit (D)</b> <b>5<sub>T</sub> = 5<sub>G</sub> + 5<sub>D</sub></b>	Normale = maintien du membre (90° ou 45°) durant 10 secondes	0	0	
	Maintien possible (90° ou 45°) mais < 10 secondes	1	1	
	Mouvement contre pesanteur mais pas de maintien possible	2	2	
	Mouvement limité (aucun mouvement contre pesanteur), membre tombe	3	3	
	Aucun mouvement possible	4	4	
<b>6 Motricité MI *</b> <b>6<sub>G</sub> cuisse gauche</b> <b>6<sub>D</sub> cuisse droite</b> <b>6<sub>T</sub> = 6<sub>G</sub> + 6<sub>D</sub></b>	Normale = maintien du membre (30°) pendant 5 secondes	0	0	
	Maintien possible (30°) mais < 5 secondes	1	1	
	Mouvement contre pesanteur mais pas de maintien possible	2	2	
	Mouvement très limité (aucun mouvement contre pesanteur)	3	3	
	Aucun mouvement possible	4	4	
<b>7 Ataxie *</b> (épreuves doigt-nez et talon-genou)	Pas d'ataxie (ou déficit moteur déjà pris en compte)	0		
	Ataxie présente pour un membre	1		
	Ataxie pour deux membres	2		
<b>8 Sensibilité</b> (face, tronc, bras, jambe coté AVC)	Sensibilité normale	0		
	Discret déficit : piqûre mal perçue (du coté de l'atteinte motrice)	1		
	Déficit sévère à total : piqûre non perçue (du coté de l'atteinte motrice)	2		
<b>9 Langage</b>	Normal	0		
	Aphasie discrète à modérée : communication difficile mais possible	1		
	Aphasie sévère : expression fragmentaire, communication très limitée	2		
	Mutisme, aphasie globale ou coma	3		
<b>10 Dysarthrie</b> Articulation	Articulation normale	0		
	Dysarthrie discrète à modérée : gênant peu la compréhension	1		
	Dysarthrie sévère : discours inintelligible (aphasie exclue)	2		
<b>11 Extinction</b> Recherche de négligence	Aucune négligence (ni visuelle, ni auditive, ni tactile, ni spatiale)	0		
	Négligence d'une modalité (visuelle ou auditive ou tactile ou spatiale)	1		
	Négligence sévère : hémicorps complet, plusieurs modalités	2		
<b>Score total (0 à 42)</b>	0=normal	42=gravité maximale		

**Annexe 2 : Score de Rankin modifié**

<b>Valeur</b>	<b>Symptomes</b>
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptomes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

**AUTEUR : Nom : BIC**

**Prénom : Matthieu**

**Date de Soutenance : 30 septembre 2016**

**Titre de la Thèse : Infarctus cérébraux et saignements intracrâniens chez le coronarien stable : suivi à 5 ans de la population CORONOR**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Cardiologie et Maladies Vasculaires**

**DES + spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires**

**Mots-clés : Coronarien Stable, Événements Cérébrovasculaires**

**Contexte** : Les mesures de prévention secondaire chez les patients coronariens stables ont permis une nette amélioration du pronostic sur le plan de la mortalité et des événements cardiovasculaires majeurs. De plus les complications hémorragiques notamment intracrâniennes sont une des préoccupations majeures chez ces patients sous anti-thrombotiques. Les infarctus cérébraux et les hémorragies intracrâniennes n'ont à notre connaissance pas été spécifiquement étudiés dans cette population.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle prospective basée sur le registre CORONOR incluant 4184 patients coronariens stables de la région Nord-Pas-De-Calais inclus entre février 2010 et avril 2011. Les patients étaient suivis pendant 5 ans lors de consultations de routine. Les caractéristiques des infarctus cérébraux et des hémorragies intracrâniennes étaient recueillies à partir des comptes rendus médicaux. L'impact sur la mortalité et les facteurs associés à la survenue de ces événements ont été analysés par modèles de Cox uni- et multi-variés.

**Résultats** : 4094 patients (98 %) ont été suivis à 5 ans. Leurs facteurs de risque cardiovasculaire étaient bien contrôlés à l'inclusion. 137 événements cérébrovasculaires sont survenus à 5 ans : 103 infarctus cérébraux (75 %), 34 hémorragies intracrâniennes. Leur impact sur la mortalité était majeur avec un risque relatif de 4,04 (IC 95 % [2,80 – 5,83],  $p < 0,0001$ ) et 19,76 (IC 95% [12,41 – 31,48],  $p < 0,0001$ ) respectivement. Un antécédent d'accident vasculaire cérébral, l'âge par année, l'absence de statine, le diabète, et l'insuffisance rénale étaient indépendamment associés à la survenue d'infarctus cérébraux ; l'association antivitamine K et antiagrégant plaquettaire et l'âge par année, à la survenue d'hémorragies intracrâniennes. Un score de risque d'infarctus cérébral basé sur les 5 variables indépendamment associées à leur survenue dans notre étude a été élaboré.

**Conclusion** : Les événements cérébrovasculaires était 2,5 fois plus fréquents dans CORONOR comparé à la population générale, et étaient grevés d'une forte surmortalité malgré des mesures de prévention secondaire satisfaisantes. L'optimisation des mesures de prévention secondaire et de la prescription des traitements anti-thrombotiques, notamment en association, pourrait permettre d'en réduire le risque.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs : Professeur Christophe BAUTERS**

**Professeur Charlotte CORDONNIER**

**Professeur Nicolas LAMBLIN**

**Docteur Gilles LEMESLE**