

École Pratique
des Hautes Études



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
Sciences de la Vie et de la Terre

MÉMOIRE

Présenté

Par

MENDYK Anne-Marie

Pour l'obtention du Diplôme de l'École Pratique des Hautes Études

TITRE : *Rôle de la dysfonction endothéliale dans les troubles cognitifs pré-AVC*

Soutenu le jour mois année devant le jury suivant :

Mr Stéphane Richard – Président

Mr Thavarak Ouk – Tuteur scientifique

Mme Sylvie Demignot – Tuteur pédagogique

Mr Maurice Giroud – Rapporteur

Mr Michel Plotkine – Examineur

Mémoire préparé sous la direction de : *Mr Thavarak Ouk*

Intitulé de la structure d'accueil : *Lille Neuroscience & cognition. Equipe troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires. Université de Lille, Inserm, CHU Lille.*

Directeur : *Mr Régis Bordet*

Et de

Mme Sylvie Demignot

Intitulé de la structure d'accueil EPHE : *Centre de recherche Saint-Antoine, UMRS 938, Paris*

Directeur : *Fève Bruno*

EPHE (Sciences de la Vie et de la Terre)

Groupe de Recherche et d'Enseignement Thématiques de l'EPHE : *CEDI*

TABLE DES MATIERES

Table des matières	2
Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux et annexes	7
INTRODUCTION	8
1-L'accident vasculaire cérébral	8
i. Définition et épidémiologie	8
ii. Facteurs de risque.....	9
iii. Etiologies	11
iv. Signes cliniques et pronostic	13
v. Facteurs influençant l'évolution.....	16
vi. Physiopathologie	19
2-AVC et cognition	25
a- Les fonctions cognitives	25
i. Description	25
ii. Exploration globale des fonctions cognitives	28
1. <i>Exploration des troubles préexistants à l'AVC</i>	28
2. <i>Exploration globale réalisable en post-AVC</i>	29
3. <i>Exploration globale de l'autonomie</i>	31
iii. Tests spécifiques d'exploration des fonctions cognitives	32
b-Troubles cognitifs et AVC	35
1. <i>Troubles cognitifs pré-AVC</i>	35
i. Epidémiologie	35
ii. Evaluation : IQ-Code	36
iii. Lésions cérébrales associées	37
iv. Physiopathologie	37
2. <i>Troubles cognitifs post-AVC</i>	38
i. Epidémiologie	38
ii. Facteurs de risque.....	38
iii. Lésions cérébrales associées	39
iv. Physiopathologie	39

3-Dysfonction endothéliale et inflammation vasculaire.....	40
a. Interaction endothélium-neutrophiles	42
i. Fonction endothéliale physiologique	42
ii. Dysfonction endothéliale et rôle des PNN	44
b. Dysfonctions endothéliale, inflammation vasculaire et facteurs de risque vasculaire et métaboliques.....	45
i. Hypertension	45
ii. Diabète	46
iii. Dyslipidémie	46
c. Dysfonction endothéliale, inflammation vasculaire et AVC	47
d. Dysfonction endothéliale, inflammation vasculaire et troubles cognitifs	48
OBJECTIF DU TRAVAIL.....	49
METHODOLOGIE	51
1-Population étudiée.....	51
2-Plan expérimental	51
a. Inclusion	52
b. Evaluation 72h	53
c. Evaluation à 7 jours	53
d. Evaluation à 6 mois.....	54
3-Mesure de la fonction endothéliale.....	55
4-Les marqueurs biologiques	59
5-Analyse statistique	63
RESULTATS	64
1-Description de la population	64
2-Etude de la fonction endothéliale.....	64
3-Facteurs démographiques et fonction endothéliale	65
4-Facteurs de risque et fonction endothéliale	66

5-Traitements pharmacologiques et fonction endothéliale.....	66
6-Fonction endothéliale et sévérité de l'AVC	68
7-Fonction endothéliale et étiologie	69
8-Fonction endothéliale et fonctions cognitives	70
9-Fonction endothéliale et lésions silencieuses.....	72
a. Substance blanche.....	72
b. Infarctus lacunaires	73
c. Etat criblé.....	74
10-Fonction endothéliale et atrophie cérébrale	74
11-Fonction endothéliale et volume e l'hippocampe	75
12-Fonction endothéliale et marqueurs neuronaux	77
13-Fonction endothéliale et marqueurs endothéliaux et inflammatoires.....	77
14-Fonction endothéliale et marqueurs métaboliques	78
15-Fonction endothéliale et fonctions cognitivo-comportementales à 6 mois.....	79
DISCUSSION	81
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	88
ANNEXES	95

Liste des abréviations

AIT	Accident ischémique transitoire	PNN	Polynucléaire Neutrophile
APO E	Apolipoprotéine E	ROS	Reactive Oxygen Species
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II	TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
AVC	Accident vasculaire cérébral	TOAST	Trial of Org in Acute ischemic Stroke Treatment
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor	t-PA	Activateur du Plasminogène
CE	Cellules Endothéliales	UNGV	Unité Neuro-Glio-Vasculaire
CMBs	Cerebral Microbleeds	VCAM	Molécule d'adhésion Vasculaire
CRP-US	Protéine C-Réactive Ultra-Sensible	VEGF	Facteur de Croissance de l'endothélium Vasculaire
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders		
eNOS	NO synthétase endothéliale		
FA	Fibrillation Atriale		
FDR	Facteur de risque		
HDL-C	High Density Lipoprotein- Cholestérol		
HIP	Hématome intra parenchymateux		
HTA	Hypertension artérielle		
IADL	Instrumental Activities of Daily Living		
ICAM-1	Intra Cellular Adhesion Molecule		
IQ-	Informant Questionnaire on Cognitive		
CoDE	Decline in the Elderly		
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique		
LDL-C	Low Density Lipoprotein- Cholestérol		
MA	Maladie d'Alzheimer		
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein		
MMSE	Mini Mental State Examination		
MoCA	Montreal Cognitive Assesment		
NO	Monoxyde d'azote		
NOs	NO Synthétase		
PAI-1	Inhibiteur de l'activation du Plasminogène		
PAS	Pression Artérielle systolique		

Liste des figures

FIGURE 1 : Vascularisation cérébrale.....	14
FIGURE 2 : Territoires vasculaires.....	14
FIGURE 3 : Mécanismes mis en jeu dans la physiopathologie de l'ischémie cérébrale.....	21
FIGURE 4 : Mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à la mort neuronale.....	22
FIGURE 5 : NO et endothélium vasculaire, acteurs clefs au cours de l'ischémie	23
FIGURE 6 : Système de mémoire à long terme	26
FIGURE 7 : I nformant Q uestionnaire on C ognitive D ecline in the Elderly	28
FIGURE 8 : M ini M ental State E xamination	29
FIGURE 9 : M Ontreal C ognitive A ssesment	30
FIGURE 10 : I nstrumental A ctivities of D aily L iving.....	31
FIGURE 11 : Schéma général des hypothèses de travail	41
FIGURE 12 : L'unité neuro-glio-vasculaire.....	42
FIGURE 13 : Passage trans-endothélial des PNN.....	45
FIGURE 14 : Chronologies des évaluations cliniques, biologiques et radiologiques	52
FIGURE 15 : EndoPath 2000, Itamar Médical ®	55
FIGURE 16 : Installation du patient pour la réalisation de l'examen	56
FIGURE 17 : Principe de la mesure.....	57
FIGURE 18 : Tracé d'enregistrement de l'examen réalisé chez un sujet sain	58
FIGURE 19 : Exemple de résultats obtenus.....	59
FIGURE 20 : La technologie Luminex	60
FIGURE 21 : XMAP® technology assay construction.....	61
FIGURE 22 : Principe du système BIO-PLEX® MAGPIX TM	62
FIGURE 23 : Distribution des valeurs de RHI chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale	64
FIGURE 24 : Distribution de l'âge des patients avec ou sans dysfonction endothéliale	65
FIGURE 25 : Valeur du RHI en fonction du genre	65
FIGURE 26 : Score du NIHSS à 72 Hchez les patients avec ou sans dysfonction.....	68
FIGURE 27 : Score de Randkin à J7 chez les patients avec ou sans dysfonction.....	69
FIGURE 28 : Répartition des étiologies chez les patients avec ou sans dysfonction.....	69
FIGURE 29 : Distribution du RHI chez les patients avec un IQ-Code normal ou anormal.....	70
FIGURE 30 : Distribution du RHI chez les patients avec un MMSE normal ou anormal à J7	71
FIGURE 31 : Distribution du RHI chez les patients avec un MOCA normal ou anormal	71
FIGURE 32 : Score de Fazekas periventriculaire chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale	73
FIGURE 33 : Score de Fazekas sous cortical chez les patients avec ou sans dysfonction	73
FIGURE 34 : Fréquence des lacunes chez les patients avec ou sans dysfonction	74
FIGURE 35 : Score d'atrophie chez les patients avec ou sans dysfonction	75
FIGURE 36 : Schéma synthétique des principaux résultats.....	81

Liste des tableaux

TABLEAU I : Principales manifestations cliniques de l'AVC.....	15
TABLEAU II : Tests neuropsychologiques réalisés dans le cadre de l'étude STROKDEM ..	33
TABLEAU III : Les biomarqueurs plasmatiques d'atteinte endothéliale.....	59
TABLEAU IV : Caractéristiques de la population de l'étude à l'inclusion	67
TABLEAU V : Caractéristiques cliniques et cognitives de la population de l'étude	72
TABLEAU VI : Caractéristiques des lésions IRM à l'inclusion	76
TABLEAU VII : Caractéristiques de l'hippocampe de la population de l'étude à 6 mois.....	77
TABLEAU VIII : Associations entre biomarqueurs vasculaires de la dysfonction endothéliale et RHI.....	78
TABLEAU IX : Caractéristiques biologiques de la population de l'étude à l'inclusion	79
TABLEAU X : Caractéristiques des fonctions cognitivo-comportementales de la population à 6 mois.....	80

Liste des annexes

ANNEXE 1 : National Institute of health Stroke Scale : NIHSS.....	96
ANNEXE 2 : Score modifié de Randkin : mRs	98
ANNEXE 3 : Echelle d'activité physique.....	99
ANNEXE 4 : Center for Epidemiologic studies –depression : CES-D.....	100
ANNEXE 5 : Hamilton anxiety scale : HAMA-A	102

INTRODUCTION

1- L'accident vasculaire cérébral :

i. Définition et épidémiologie

Par **définition**, l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est la constitution brutale d'une lésion parenchymateuse liée à une lésion d'une artère cérébrale. On distingue deux types de lésions qui sont induites par des mécanismes différents : les accidents ischémiques (80% des cas) et les accidents hémorragiques (20% des cas). Dans l'accident ischémique, le mécanisme est caractérisé par l'interruption du flux sanguin artériel et de l'apport en oxygène et métabolites dans le territoire de l'artère lésée. Dans le cas d'un accident hémorragique, le mécanisme est en lien avec une rupture d'une artère cérébrale qui provoque une collection sanguine (hématome) au sein du parenchyme. La traduction clinique dépend du territoire artériel touché et peut associer selon les cas des déficits moteurs (hémiplégie, hémiparésie), sensoriels (notamment visuels) ou cognitifs (aphasie, héminégligence). Ces déficits sont sous tendus par la souffrance du parenchyme cérébral, la mort neuronale en cas de lésion ischémique et dans une moindre mesure hémorragique, l'effet de pression induit par l'œdème ou l'hémorragie. Le déficit peut n'être que transitoire en cas de reperfusion spontanée et rapide au cours d'un accident ischémique qualifié alors de transitoire.

Au plan **épidémiologique**, l'AVC par la constitution de lésions cellulaires irréversibles, entraîne des séquelles visibles ou invisibles faisant de cette pathologie un problème de santé publique. Dans les pays industrialisés, l'AVC est actuellement la seconde cause de décès après l'infarctus du myocarde et la 1^{ère} cause de handicap chez l'adulte [1]. En 2013, l'AVC est responsable de 6.5 millions de décès dans le monde, soit 11.8% des décès pour toutes causes confondues, les maladies cardio-vasculaires représentant quant à elles 14.8% de l'ensemble des décès. Pour la même période, on dénombrait en France 31000 décès consécutifs à un AVC. Même si le nombre de décès, lié à l'AVC ischémique a diminué depuis ces 20 dernières années le nombre absolu de patient ayant eu un AVC ou vivant avec des séquelles est actuellement en progression, qu'il s'agisse d'accident ischémique ou hémorragique [2]. En 1990, la contribution de l'AVC sur le disability-adjusted life-year (DALYs : indicateur de fardeau d'une maladie exprimée en nombre d'années de vie perdues en bonne santé à cause du handicap) s'élevait à

3.54%. Dix ans plus tard, il atteint 4.62% justifiant pleinement la mise en place des mesures de prévention [1].

ii. Les facteurs de risque de survenue de l'AVC

De nombreux facteurs de risque (FDR) prédisposent à la survenue de l'AVC quel que soit le type ischémique ou hémorragique. Ils peuvent être classés en trois catégories :

- Les facteurs non modifiables

L'âge est un facteur aggravant puisque le risque d'AVC double à chaque décennie à partir de 55 ans [3,4]. La relation entre AVC et sexe varie en fonction de l'âge [4]. Les femmes jeunes sont plus à risque de présenter un AVC que les hommes, alors qu'après 55 ans, le risque de survenue d'un AVC chez les hommes est supérieur à celui des femmes.

L'origine ethnique influence la survenue de l'AVC : les afro-américains ont un risque d'AVC deux fois plus élevé que les personnes d'origine caucasienne. Cette hérédité, mise en évidence par l'étude REGARDS [4] est étroitement liée aux autres facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète mais sont aussi dépendant des conditions de vie.

Avoir eu un premier AVC peut être assimilé à un risque non modifiable. En effet, le risque cumulatif de récurrence après un premier accident est de 1 à 4% le premier mois, de 7 à 13% à un an et atteint 40% à dix ans pour les AVC ischémiques, 10% pour les accidents hémorragiques [2,5].

Les antécédents familiaux d'AVC augmentent de 30% le risque de présenter un premier accident [4,6]. Cet antécédent est plus fréquemment retrouvé chez les femmes que chez les hommes [7].

Plusieurs gènes sont associés à la survenue d'AVC ou sont identifiés comme facteurs de risque d'AVC [4,8] : (i) l'AVC peut être la première manifestation d'une anomalie génétique isolée ; (ii) l'AVC est une des manifestations d'une anomalie génétique ; (iii) un polymorphisme génétique peut contribuer à une susceptibilité à l'AVC et influencer le type.

La mutation du **gène NOTCH3** est responsable de l'artériopathie autosomique avec infarctus sous corticaux et leuco-encéphalopathie (**CADASIL**). Cette maladie héréditaire des petits vaisseaux se traduit par l'apparition à l'âge de 20-30 ans d'AVC ischémique récidivant et d'un

déclin cognitif. L'incidence de la maladie est de 4/100000. L'AVC peut aussi être révélateur d'un déficit génétique plus général. Pour exemple, **la maladie de FABRY**, déficit en alpha-galactosidase A lié à la mutation du gène *GLA*, va se traduire par des manifestations cardiaques, cérébrales, rénales ou dermatologiques. Enfin, certaines variations génétiques courantes sont associées à l'AVC. Des variations du gène *ABO* associées au taux de facteur VIII et Willebrand exposent à un risque thromboembolique et sont souvent retrouvées lors d'AVC de type cardio-embolique. **L'apolipoprotéine E (APOE)**, régulateur du métabolisme des lipoprotéines et responsable des dyslipidémies familiales, a été dans sa forme APOE-ε4 identifié comme marqueur génétique de prédisposition d'apparition de la maladie d'Alzheimer mais aussi de survenue d'AVC [9], de même certaines formes d'apolipoprotéine A5 sont associées à une augmentation du risque d'AVC [10].

- Les Facteurs modifiables

Les facteurs dits « modifiables » sont des facteurs qui, pris en charge vont être corrigés ou tout au moins maîtrisés, et vont permettre de diminuer les risques de survenue des AVC. L'étude INTERSTROKE a mis en évidence dix FDR pouvant expliquer la survenue de l'accident [11]. De l'ensemble de ces dix facteurs, nous citerons les plus importants :

- Les facteurs médicaux

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque d'AVC ischémique et hémorragique. La proportion d'AVC attribuable à l'HTA est de 50% [11]. Le risque n'est pas uniquement lié au niveau élevé de la pression artérielle moyenne mais bien à la variabilité de la pression artérielle systolique mesurée au cours d'une période de temps. Une augmentation de 2 à 10 mm de mercure entre les mesures de pression artérielle systolique sur une période de 2 ans est un facteur de risque d'AVC [12].

L'hyperglycémie et le diabète sont des facteurs indépendants de risque d'AVC [13]. Chez le patient diabétique, le risque d'AVC est deux fois plus élevé que celui du sujet sain. Parmi les décès liés à l'AVC, 20% d'entre eux étaient des patients diabétiques. L'ancienneté de la maladie diabétique influence le risque d'AVC exposant les patients diabétiques depuis plus de 10 ans à un risque deux fois supérieur à celui du patient dont la maladie a été diagnostiquée depuis moins de 5 ans [14].

Un taux élevé de **cholestérol total** est associé à une augmentation du risque d'AVC, alors que chaque augmentation de 5mg/dl (0.13 mmolL⁻¹) du taux de **High Density Lipoprotein-Cholestérol (HDL-C)** a un rôle protecteur et diminuerait le risque d'AVC de 12%. [15].

Les facteurs inflammatoires et infectieux ont été identifiés comme facteurs associés à l'AVC mais pour lesquels les mécanismes ne sont pas encore totalement connus.

L'élévation du taux de protéine C-Réactive ultrasensible (CRP-us), reflet d'un syndrome inflammatoire, serait un facteur favorisant la survenue de l'AVC [16]. De même, une hospitalisation pour **une infection** expose à un risque élevé d'AVC pendant une période de 14 jours [17]. **Le syndrome d'apnée du sommeil** est un facteur de risque d'AVC [18].

- Les facteurs liés au mode de vie

La consommation de plus de deux verres **d'alcool** par jour pour les hommes et un verre par jour pour les femmes, est un facteur de risque d'AVC [19].

Le **tabac** est un facteur de risque majeur d'AVC, directement lié au niveau de consommation ; l'augmentation de la consommation du nombre de paquet-année doublant le risque [18]. C'est à partir de trois ans d'arrêt du tabac que ce risque diminue et ne redevient identique à celui des non-fumeurs qu'après cinq ans d'arrêt [20].

Sédentarité, alimentation et obésité sont des facteurs influençant le risque d'AVC. Les patients sédentaires ont un risque plus élevé d'AVC que les patients actifs [4]. L'activité physique va agir sur l'ensemble des FDR. Le bénéfice d'une activité régulière se traduit par une baisse de la pression artérielle, une amélioration du diabète et enfin une stabilisation du poids. De la même façon, une alimentation équilibrée participe à la maîtrise des FDR et la diminution du risque d'AVC.

iii. Etiologie

- Les étiologies des AVC ischémiques.

Les étiologies des **AVC ischémiques** sont répertoriées selon la classification **TOAST** : the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (**TOAST**) classification en cinq grandes catégories [21] :

Athérosclérose des troncs artériels : Les plaques d'athérome, localisées dans des troncs artériels vont se fragmenter, migrer dans la circulation cérébrale et obstruer les vaisseaux situés en aval de ces plaques. La maladie athéromateuse est responsable de 20% des cas d'AVC ischémiques.

Cardio-embolique : Les cardiopathies emboligènes sont représentées par la fibrillation atriale, les valvulopathies, et cardiopathies congénitales. Elles sont responsables de la formation de thrombus migrant dans les vaisseaux cérébraux. L'étiologie cardio-embolique est retrouvée dans 20% des AVC ischémiques.

Les lacunes : Les lacunes sont des infarctus de petites tailles d'un diamètre inférieur à 1.5 millimètre, dues à l'occlusion de petites artères perforantes et que l'on rencontre chez les patients hypertendus ou diabétiques. On parle aussi de maladies **des petites artères**. Les lacunes représentent 25% de l'ensemble des causes d'AVC.

Autres causes déterminées : Parmi les autres causes des AVC ischémiques nous citerons par ordre de fréquence : (i) **les dissections artérielles** qui concernent principalement les artères carotidiennes. La dissection de la paroi de l'artère provoque un rétrécissement de la lumière de l'artère ; (ii) **les maladies rares** telles que la maladie de FABRY, CADASYL, et les coagulopathies peuvent être responsables d'AVC.

Etiologie indéterminée : 30% des AVC restent inexpliqués. Le bilan étiologique réalisé ne permet pas l'identification formelle d'une des causes précédemment citées. Il y a un faisceau de présomptions mais il n'y a pas de cause prépondérante identifiée.

- Les étiologies des AVC hémorragiques.

Facteur de risque pour l'accident ischémique, l'**HTA** par les lésions qu'elle entraîne sur les vaisseaux, est une des étiologies **des AVC hémorragiques**. Les autres étiologies plus spécifiques de l'AVC hémorragique sont :

L'Angiopathie amyloïde qui se caractérise par le dépôt de protéine- β -amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux de petits et moyens calibres. Ces dépôts réduisent la lumière vasculaire et fragilisent la paroi vasculaire augmentant le risque hémorragique.

Les troubles de l'hémostase et de la coagulation. Un surdosage en anticoagulants (les anti-vitamines K de manière plus fréquente que les anticoagulants directs oraux), traitement au long

cours de certaines pathologies cardiaques notamment la fibrillation atriale peut être à l'origine d'un AVC, viennent ensuite les thrombopathies (hémophilie, maladie de Willebrand).

Les anévrismes et malformations artério-veineuses, qui forment des saccules ou des enchevêtrements vasculaires et peuvent se rompre spontanément ou à l'occasion d'une augmentation de la pression artérielle.

iv. Signes cliniques et pronostic

Au plan clinique, l'AVC caractérisé **par l'apparition brutale d'un déficit neurologique** peut se présenter sous différents tableaux.

Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : (i) le déficit moteur, à type d'hémiplégie ; (ii) les troubles sensitifs, hypoesthésie ou paresthésies, le plus souvent d'un hémicorps ; (iii) l'aphasie, la dysarthrie ; (iv) les troubles visuels ; (v) la confusion ; (vi) les troubles de la marche, de l'équilibre et de la coordination. Ils sont la traduction clinique de la souffrance du tissu cérébral dans le territoire de l'artère lésée. L'examen clinique permet de suspecter la localisation de la lésion qui sera confirmée par l'imagerie cérébrale.

La vascularisation cérébrale est assurée par deux artères carotides internes qui irriguent la partie antérieure du cerveau, deux artères vertébrales qui vascularisent la partie postérieure du cerveau et le polygone de Willis qui réalise la jonction entre ces deux systèmes. L'ensemble forme ainsi des territoires vasculaires. Chaque territoire vasculaire est associé à un territoire anatomique en raison du caractère terminal de la vascularisation expliquant les différentes présentations cliniques (*Figure 1 & 2 et Tableau I*).

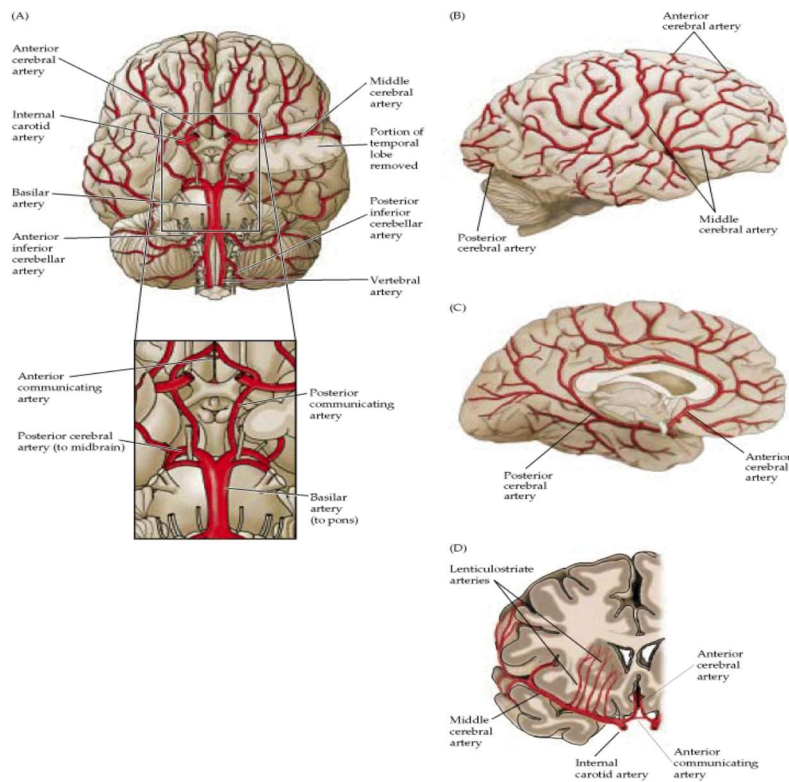


Figure 1 : Vascolarisation cérébrale (Purves D., Augustine GJ., Fitzpatrick D., (2001). The organization of the nervous system, Neurosciences. 2nd edition. Sunderland (MA) : Sinauer Assoc Publications.

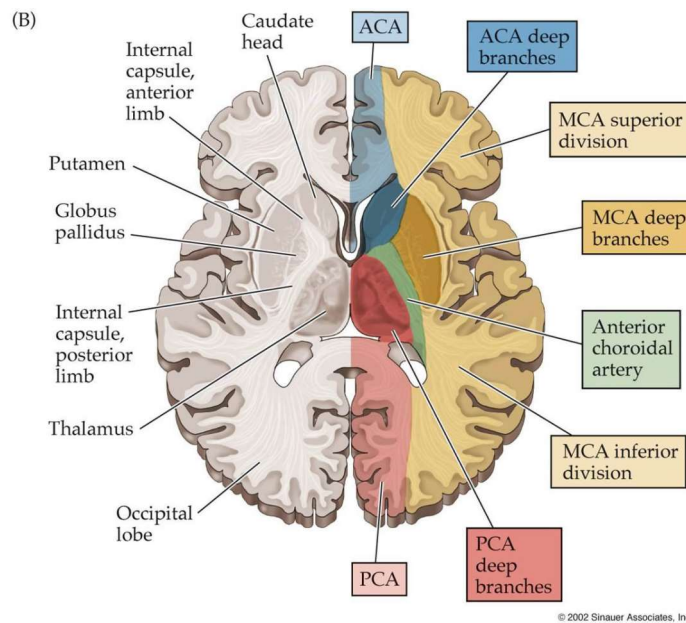


Figure 2 : Territoires vasculaires. (Blumenfeld H., (2010). Neuroanatomy Overview and Basic Definitions. Neuroanatomy through Clinical Cases. Sinauer, Assoc Publications.

TERRITOIRE CAROTIDIEN	SYMPTOMATOLOGIE
Artère cérébrale moyenne superficielle	Déficit moteur /sensitif prédominance brachio-faciale Aphasie Hémianopsie
Artère cérébrale moyenne profonde	Hémiplégie ou hémiparésie membre supérieur ou inférieur sans déficit sensitif ou visuel Dysarthrie
Artère cérébrale antérieure	Hémiplégie prédominance crurale Aphasie ou mutisme Syndrome frontal
Artère cérébrale ophtalmique	Cécité monoculaire

TERRITOIRE VERTEBRO- BASILAIRE	SYMPTOMATOLOGIE
Artère Cérébrale Postérieure	Hémianopsie Latérale Homonyme Hémianesthésie
Tronc basilaire	Syndrome Vestibulaire (ataxie, nystagmus) Syndrome cérébelleux (ataxie, dysarthrie, nausées)

Tableau I : Les principales manifestations cliniques de l'AVC en fonction du territoire vasculaire lésé (d'après Y. Béjot, 2014)

Le pronostic de l'AVC, à la phase aiguë, dépend principalement du type d'accident (ischémique ou hémorragique), de l'étendue et la localisation des lésions ainsi que du délai de prise en charge. L'évolution fatale dans les premières 72h est le plus souvent liée à la fois au type d'AVC ; les AVC hémorragiques sont généralement plus sévères et entraînent deux fois plus de décès que les AVC ischémiques (1million vs 0.4 million [1]), mais aussi aux complications de décubitus. La création des unités de soins intensifs neuro-vasculaires a toutefois permis une diminution significative de la mortalité [2].

Les complications à moyen terme sont représentées par (i) la récurrence ; (ii) les troubles cognitifs qui peuvent évoluer vers la démence ; (iii) la dépression ; (iv) la fatigue ; (v) l'épilepsie. L'ensemble de ces troubles impacte considérablement la qualité de vie des patients [2].

v. Facteurs influençant l'évolution.

- Les facteurs aggravants

L'AVC peut survenir chez des patients qui ne sont pas indemnes **de troubles cognitifs**. On estime à 10% le nombre de patients hospitalisés pour un AVC qui présentent des troubles cognitifs à l'entrée en unité de soins intensifs neuro-vasculaires [22]. Ces patients ont à la phase initiale de l'AVC de multiples lésions associées, une atrophie cérébrale et un volume de lésions plus important que les patients indemnes de troubles cognitifs pré-AVC [23]. Les troubles cognitifs pré-AVC sont aussi associés à une moins bonne récupération, un taux de mortalité plus important indépendamment de l'âge et des facteurs de risque ainsi qu'à une augmentation du risque de développer une démence post-AVC [24].

En phase aigüe de l'AVC, **l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS)** de 110-180 mmHg est une réponse physiologique bénéfique de l'organisme pour assurer le maintien d'une perfusion cérébrale suffisante et retarder la formation de la zone de pénombre [25]. L'élévation de la PAS va se prolonger pendant 24 à 48 h, se stabiliser pour ensuite reprendre son niveau initial. Cette variation de la PAS en 48h est reliée à une moindre sévérité et une meilleure récupération post-AVC [26]. Chez les patients normo-tendus, une élévation de la pression artérielle supérieure à 180 mm de Hg est associée à une moins bonne récupération indépendamment des variations alors que pour les patients hypertendus le niveau de PAS initial ainsi que les variations ont peu d'impact sur la récupération [26].

Le diabète est un facteur de risque mais aussi un facteur aggravant d'AVC. Chez les patients diabétiques, l'AVC est plus souvent ischémique qu'hémorragique, le pourcentage d'AVC lacunaire et de lésions silencieuses est plus important et le déficit neurologique initial est plus grave que chez les patients indemnes de la maladie [27,28]. A trois mois, les patients diabétiques ont un handicap post-AVC plus important que les patients non diabétiques [29]. Cette relation entre diabète et mauvais pronostic de l'AVC pourrait s'expliquer par le retentissement de la maladie diabétique sur l'ensemble du système vasculaire. En effet, une des principales complications du diabète est **l'athérosclérose** qui se caractérise par le développement de plaque d'athérome sur l'ensemble des parois vasculaires responsable : (i) d'une diminution de la lumière vasculaire et du flux sanguin ; (ii) de modification de la tonicité vasculaire ; (iii) d'atteinte des voies de coagulation et de fibrinolyse avec une activation du

taux de l'inhibiteur du plasminogène plus importante que chez le patient indemne de la maladie créant ainsi une hypercoagulabilité et rendant les traitements fibrinolytiques moins efficaces ; (iv) mais aussi d'une augmentation de la réponse inflammatoire responsable de la majoration de la zone de pénombre [30]. L'ensemble de ces phénomènes vont ainsi s'ajouter lors de la constitution de l'AVC et participer à l'aggravation du tableau initial.

- Les facteurs protecteurs

Avoir présenté un accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral caractérisé par une disparition rapide et totale des signes et par l'absence de traduction radiologique, avant un AVC est un facteur protecteur. L'AVC, qui survient après un AIT, est associé à une symptomatologie clinique initiale moins sévère et à une meilleure récupération post-AVC [31,32]. L'intervalle entre l'AIT et l'AVC influence également le pronostic de cet accident ischémique constitué, les patients ayant un AVC dans un délai inférieur à une semaine après l'AIT ont un meilleur pronostic de récupération que ceux ayant eu un AIT dans les 4 semaines précédant l'AVC [32]. L'AIT peut être assimilé à une procédure de pré-conditionnement décrite sur les modèles animaux où la réalisation d'ischémie brève a un effet neuro-protecteur sur un épisode ischémique prolongé. De même que dans la procédure de pré-conditionnement ischémique, après l'AIT des mécanismes de neuroprotection se mettent en place induisant une résistance à l'ischémie [33]. Ce phénomène de résistance à l'ischémie apparaît dans les 24 à 48 h après l'épisode ischémique transitoire et se prolonge deux semaines. L'AIT ne doit toutefois pas être négligé car il est la traduction clinique d'une maladie vasculaire sous-jacente et sa prise en charge permet de réduire le risque de survenue d'accident constitué.

Les **hypolipémiants**, prescrits en cas de dyslipidémies en prévention primaire et secondaire de l'AVC, sont principalement représentés par deux classes médicamenteuses : **les statines** dont l'action est de réduire le cholestérol total et le **Low Density Lipoprotein-Cholestérol (LDL-C)** responsable de la maladie athéromateuse et **les fibrates** qui ont pour effet de corriger l'hypertriglycémie et d'augmenter le HDL-C, facteur protecteur d'AVC. Plusieurs études cliniques ont montré que la prise de statines avant l'AVC est associée à une moindre sévérité à la phase initiale mais aussi à un meilleur pronostic fonctionnel [34, 35]. Associée à la thrombolyse, la prise de statines avant l'AVC améliore la récupération fonctionnelle mais augmente le risque de transformation hémorragique symptomatique [35]. Les effets des statines ont été documentés par de nombreuses études expérimentales mettant en évidence leur action

anti-inflammatoire, anti-thrombotique, anti-oxydante et leur rôle dans la production de nitric oxyde synthase endothéliale (eNOS) leur conférant ainsi un effet neuro-protecteur mais aussi neuro-réparateur dans l'AVC.

L'effet protecteur des **fibrates** a été montré de manière expérimentale mais n'a pu être confirmé par des études de cohortes impliquant un grand nombre de sujets.

Pour maîtriser l'HTA, facteur de risque d'AVC, les **antihypertenseurs** de la classe des **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)** sont actuellement largement utilisés. Au-delà de leur activité principale de contrôle de l'hypertension, leur utilisation avant l'AVC est associée à une diminution de la sévérité de l'accident et une meilleure récupération post-AVC par la mise en place de mécanismes de neuroprotection [36]. Démontrés sur les modèles animaux, l'utilisation des ARA II permet de réduire les phénomènes inflammatoires en diminuant la libération des interleukines IL-1bêta et IL-6, des cytokines principalement le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) et de la chémokine monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1-1) et de maintenir le débit sanguin cérébral par action directe sur les cellules endothéliales permettant ainsi une diminution de la mort cellulaire [37].

La pratique **d'une activité physique** régulière avant l'AVC est associée à une diminution de la sévérité initiale, à une meilleure récupération fonctionnelle à court et long terme mais aussi à une réduction des complications telles que la dépression, l'épilepsie et les infections [38,39]. La neuroprotection induite par la pratique sportive est le résultat de l'amélioration du débit sanguin cérébral favorisé par l'augmentation de la NO synthase endothéliale (eNOS) [40]. Ce rôle protecteur de l'activité physique serait aussi lié à la réduction de la pression artérielle et de la concentration de LDL-C, ainsi qu'à une diminution du fibrinogène et de l'agrégation plaquettaire responsables d'un effet anti thrombotique.

vi. Physiopathologie

L'AVC est habituellement reconnu comme une pathologie essentiellement aiguë et l'exploration physiopathologique ou pharmacologique s'est focalisée sur les heures ou les jours qui suivent la survenue de l'accident, qu'il soit ischémique ou hémorragique. Pourtant, l'AVC ne peut se résumer à cette fenêtre physiopathologique ou thérapeutique étroite, dans la mesure où il est précédé d'une phase pré-morbide, qui peut influencer les conséquences à court et long terme de l'AVC, et d'une phase post-AVC dont on observe aujourd'hui l'allongement grâce à l'augmentation de l'espérance de vie des patients.

Phase pré-morbide :

L'AVC ne survient pas, en général, sur un terrain neutre, notamment compte tenu de l'âge habituel de survenue. La phase pré-morbide est en général marquée par l'existence de facteurs de risque, qui au-delà de leur rôle dans la survenue de l'AVC, peuvent également influencer sa physiopathologie et son pronostic. Les facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète ou l'hypercholestérolémie créent un contexte inflammatoire et oxydatif systémique qui vient au décours de l'AVC majorer l'activation de ces voies et qui conduisent à la mort neuronale. Cette inflammation systémique peut être renforcée par la survenue d'un épisode infectieux préalable à la survenue de l'AVC.

A l'inverse, des mécanismes protecteurs qui limitent la sévérité de l'AVC peuvent se mettre en place au cours de cette phase pré-morbide. Ce sont les expériences de pré-conditionnement qui en ont fait émettre l'hypothèse. Le pré-conditionnement ischémique consiste à provoquer des ischémies brèves et sans conséquences lésionnelles qui préparent le cerveau à subir une ischémie prolongée dont les conséquences sont alors moindres. D'autres modalités de pré-conditionnement ont été décrites : hyperthermie, 'cortical spreading depression', faible dose de lipopolysaccharide, 3-NPA. Ces procédures de pré-conditionnement sont à l'origine d'une protection rapide dans les heures qui suivent leur application ou d'une protection retardée qui se met en place en quelques jours. C'est cette protection retardée qui éclaire sur les mécanismes qui peuvent se mettre en place au cours de la phase pré-morbide et qui sont susceptibles d'influencer le pronostic de l'AVC. Des processus antioxydants ou anti-inflammatoires, une modulation de la voie des caspases ainsi qu'une activation des voies

moléculaires de la plasticité cérébrale sont mis en place, de manière retardée, sous l'effet de mécanismes déclencheurs plus immédiats (libération de cytokines, de radicaux libres ou de NO). La survenue d'un accident ischémique transitoire, l'activité physique, la prise de certains médicaments peuvent mimer un effet de pré-conditionnement, conduisant à être associés à une moindre sévérité de l'AVC, via la mise en place de mécanismes de défense vis-à-vis des voies physiopathologiques délétères qui s'activent à la phase aiguë ou à l'activation des mécanismes de plasticité qui favorisent la récupération fonctionnelle au cours de la phase post-AVC.

Le troisième aspect concerne plus spécifiquement le risque cognitif qui est associé aux AVC. En effet, au moment où survient l'AVC, le patient peut ne pas être indemne au plan cognitif, comme l'ont montré les études utilisant **l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly** (IQ-code), qui permet d'évaluer l'état cognitif préexistant à l'AVC, au cours desquelles 15 à 20% des patients ont un trouble cognitif. Deux mécanismes, qui peuvent se combiner, ont été mis en évidence : (i) l'existence de lésions vasculaires préexistantes (anomalies de substance blanche, micro-ischémies, microhémorragies), en particulier associées aux facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension artérielle ; (ii) l'existence d'un processus dégénératif, de type Alzheimer, dont l'évolution peut être influencée par la survenue de l'AVC. En matière de pronostic cognitif, l'existence de ces anomalies fonctionnelles et lésionnelles favorise la sévérité de l'AVC et la survenue d'une démence ultérieure.

La phase aiguë

La survenue d'une occlusion artérielle cérébrale déclenche une cascade d'événements cellulaires et moléculaires, qui sont souvent liés et s'amplifient les uns les autres avec une conséquence finale qui est la mort neuronale, qu'il s'agisse d'une nécrose, d'une apoptose voire d'une ferroptose. Les modèles cellulaires et animaux nous ont appris que les mécanismes physiopathologiques de la phase aiguë se mettent en place avec une cinétique assez précise, qui ne se limite pas aux premières heures qui suivent le début de l'ischémie, mais recouvre une fenêtre temporelle de plusieurs jours (**Figure 3**).

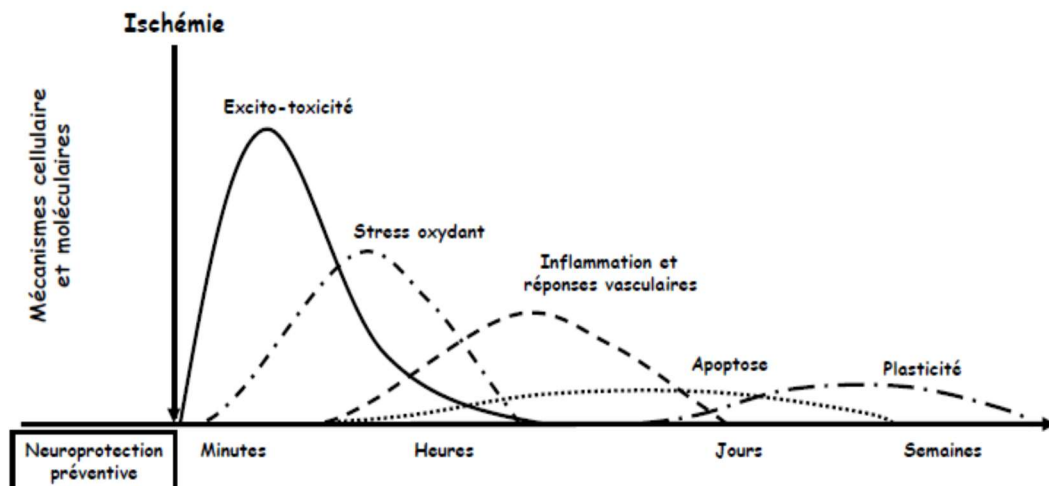


Figure 3 : Mécanismes mis en jeu dans la physiopathologie de l'ischémie cérébrale.

De même, la cascade physiopathologique ne se limite pas aux seuls neurones, mais concerne l'ensemble des éléments constitutifs de l'unité neuro-glio-vasculaire. Les cellules gliales jouent un rôle prépondérant dans la libération de médiateurs délétères. La paroi vasculaire subit les agressions du processus ischémique, avec pour conséquence une altération de la réactivité vasculaire et donc de la perfusion tissulaire : (i) la réactivité des fibres musculaires lisses est modifiée en raison d'une perturbation des canaux ioniques, notamment différents sous-types de canaux potassiques ; (ii) une dysfonction endothéliale s'installe au décours de l'occlusion artérielle, notamment en raison d'une moindre disponibilité du NO et d'une atteinte directe de l'endothélium par des médiateurs oxydatifs ou inflammatoire. Paradoxalement, si elle a des effets bénéfiques pour l'oxygénation tissulaire, la reperfusion spontanée, pharmacologique ou mécanique peut également avoir des effets délétères en majorant le stress oxydant.

L'une des principales et des plus rapides conséquences de l'ischémie au sein du tissu cérébral est l'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium, conduisant rapidement à la nécrose [41,42, 43]. Cette destruction cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de la mise en jeu de divers systèmes enzymatiques (protéines kinases, protéases, NO synthétase) responsables d'une inhibition de la synthèse protéique, de la production de radicaux libres ou

encore de l'altération des protéines du cytosquelette. Si l'invasion calcique est déclenchée par la déplétion énergétique cellulaire et par l'anoxie, elle est entretenue par la libération massive d'acides aminés excitateurs, en particulier de glutamate. Cette cascade d'événements va être complétée par la mise en jeu d'autres mécanismes délétères en rapport notamment avec la synthèse de monoxyde d'azote (NO) (*Figures 4 et 5*).

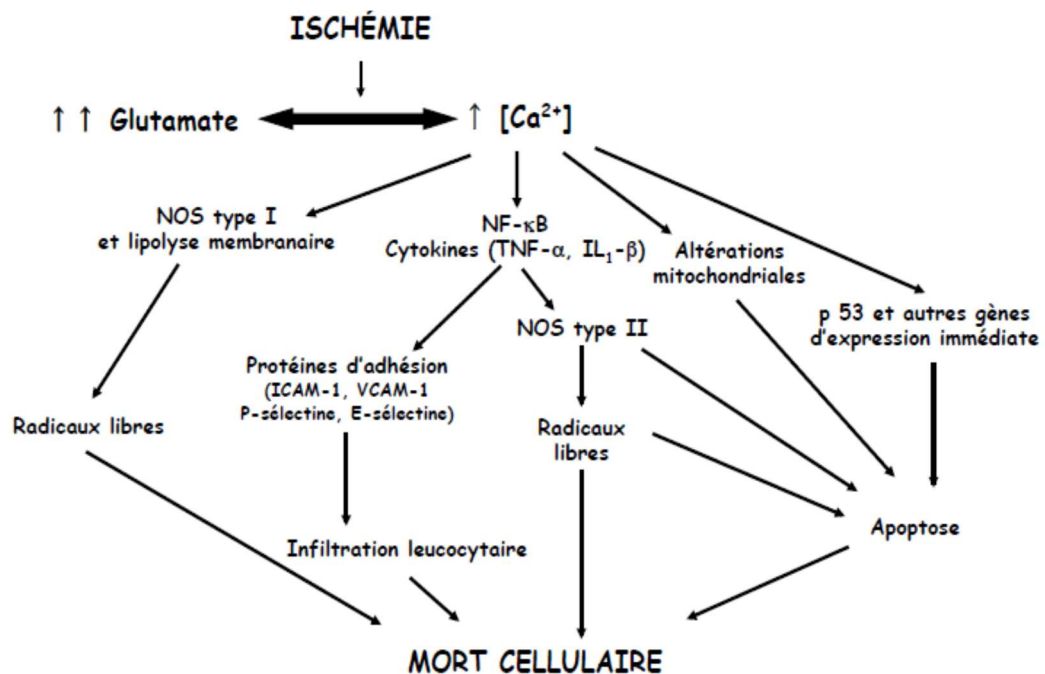


Figure 4 : Mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à la mort neuronale.

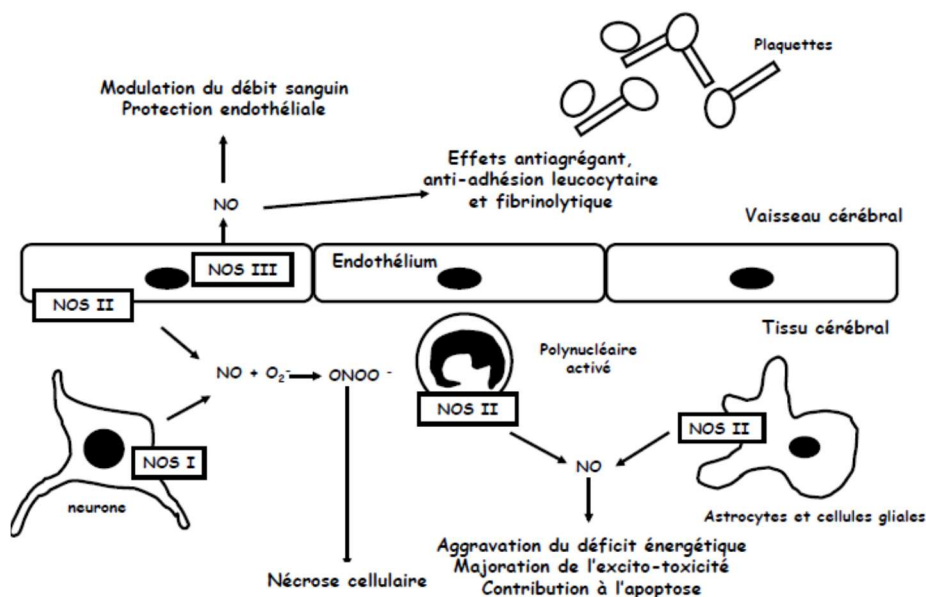


Figure 5 : NO et endothélium vasculaire, acteurs clés au cours de l'ischémie.

Les effets délétères, mais aussi parfois bénéfiques du NO au cours du processus ischémique sont dépendants de la mise en jeu respective des différentes isoformes de la NO synthétase (NOS). La synthèse de NO par les NOS de type I et II va ainsi contribuer au stress oxydant par la formation de nombreux radicaux libres, en particulier de peroxy-nitrites qui, au niveau des cellules neuronales et endothéliales, seront responsables de la peroxydation des lipides membranaires et de l'oxydation des protéines [41, 42,44] (*Figures 4 et 5*). Les concentrations intracellulaires élevées en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que l'hypoxie vont contribuer à l'activation de nombreux facteurs de transcription nucléaires, en particulier du facteur NF- κ B [42,43] qui active la synthèse de médiateurs de l'inflammation : synthèse de prostanoides toxiques et oxydatifs par la cyclo-oxygénase de type 2 ; synthèse et libération de cytokines (IL-1, IL-6, TNF alpha) ; activation, adhésion à l'endothélium et migration au sein du parenchyme cérébral des polynucléaires et des monocytes via la libération de chemokines et expression de protéines d'adhésion (ICAM-1, P-sélectine, E-sélectine) [42,43]. En dehors des phénomènes de nécrose cellulaire, l'augmentation de la concentration cellulaire en calcium, la production de NO et de radicaux libres ainsi que les médiateurs de l'inflammation vont être susceptibles de mettre en œuvre un processus de mort cellulaire programmée, l'apoptose (*Figure 4*). Ce phénomène qui est différé dans le temps et prédomine

au sein de la zone de pénombre, fait intervenir des processus biologiques complexes [45]. L'augmentation de la concentration en calcium, particulièrement lorsqu'elle est secondaire à l'activation des récepteurs glutamate non-NMDA, va constituer l'un des signaux activateurs principaux de l'apoptose par l'intermédiaire de l'expression de gènes de réponse immédiate permettant la transformation, par l'activation d'autres gènes, d'un signal extracellulaire en modifications à plus long terme. L'expression de la p53 va provoquer un déséquilibre entre des facteurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques de la famille Bcl2 en faveur de l'initiation d'un programme d'apoptose. Les protéines pro-apoptotiques telles que Bax et Bcl-x vont contribuer à l'exécution des dernières étapes du programme de mort cellulaire par l'activation de nombreuses caspases (cysteinyl aspartate specific proteinases), l'ensemble ayant pour effet de conduire à l'altération de l'ADN cellulaire, la désorganisation du cytosquelette et le délabrement de la membrane cytoplasmique (*Figure 4*).

La phase post-AVC

L'AVC ne s'arrête pas après les premiers jours ou les premières semaines d'évolution, mais devient une maladie chronique, en raison du risque de récurrence et des conséquences à long terme. Cependant, le cerveau ischémié reste en perpétuel remaniement, permettant une récupération progressive des fonctions déficitaires à la survenue de l'AVC.

Les mois et années qui suivent un AVC sont marqués par un subtil équilibre entre récupération fonctionnelle et survenue de conséquences à long terme (épilepsie, dépression, troubles cognitifs), qui impliquent des mécanismes cellulaires et moléculaires en lien avec la plasticité cérébrale : cellules souches ; neurogenèse et synaptogenèse ; facteurs neurotrophiques. Dans les mois qui suivent l'AVC, le tableau déficitaire est loin d'être figé puisqu'une amélioration fonctionnelle peut être observée à distance de la phase aiguë. Des travaux expérimentaux ont permis de montrer qu'une mobilisation spontanée de cellules souches, d'origine cérébrale ou médullaire, est capable d'assurer une colonisation cellulaire du foyer ischémié, avec différenciation en nouveaux neurones et établissement de nouvelles connexions. La libération de facteurs attractants et neurotrophiques, notamment le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), sous-tendent ces mécanismes cellulaires ; les phénomènes de plasticité cérébrale permettent également la mise en place de suppléance par d'autres régions cérébrales qui viennent compenser la perte de fonctions. A l'inverse, des anomalies dans ces mécanismes de plasticité, en lien ou non avec la persistance de phénomènes

inflammatoires, peuvent conduire au développement de troubles de l'humeur ou de troubles cognitifs. Ces derniers surviennent dans les mois ou années qui suivent l'AVC, sur un terrain préexistant ou non comme le montre la phase pré-morbide. La physiopathologie de ces troubles cognitifs post-AVC reste complexe. Il peut s'agir de l'aggravation ou de l'accélération d'un processus dégénératif ou vasculaire, déjà en cours par sommation ou synergie lésionnelle. Mais l'ischémie en elle-même peut induire des lésions cellulaires à distance, notamment au niveau du complexe temporel médian, comme le montrent des atrophies localisées ou des modifications morphologiques des neurones hippocampiques. Des processus de déafférentation, des modifications neurotrophiques et des phénomènes inflammatoires expliquent ces modifications tissulaires et fonctionnelles.

2- AVC et cognition :

L'AVC est la deuxième cause acquise de troubles cognitifs pouvant évoluer vers la démence. On parle de trouble cognitif quand le patient présente des altérations d'une ou plusieurs fonctions cognitives. Ces troubles cognitifs peuvent être évalués par des échelles globales : **Mini Mental State Exam (MMSE)**, **Montreal Cognitive Assesment (MoCA)** ou des échelles fonctionnelles spécifiques. Les troubles cognitifs sont évolutifs avec une étape importante qui est la perte d'autonomie mesurée par des échelles fonctionnelles comme : l'**Instrumental Activities of Daily Living (IADL)**. Dans la mesure où au cours de son AVC un patient survivant sur trois développera un trouble cognitif, la compréhension et la prise en charge de ces troubles sont essentiels. Un degré de complexité supplémentaire existe pour l'AVC : (i) les troubles cognitifs peuvent préexister à l'AVC ; (ii) d'autres facteurs peuvent contribuer à ces troubles cognitifs : FDR, lésions silencieuses, Maladie d'Alzheimer (MA) associée.

a. Les fonctions cognitives :

i. Description :

On définit les fonctions cognitives comme les capacités du cerveau à communiquer, percevoir l'environnement, mémoriser les événements, accumuler des connaissances et se concentrer sur une tâche.

Ces fonctions peuvent être regroupées en 7 domaines :

La mémoire permet d'**enregistrer** des informations liées à des événements ou des expériences, de les **conserver** et de les **restituer**. La mémoire repose sur cinq systèmes de mémoire : (i) **la mémoire de travail**, mémoire à **court terme** qui permet de mémoriser et de traiter des informations pendant un temps donné ; (ii) **la mémoire sémantique**, mémoire du savoir et des connaissances générales ; (iii) **la mémoire épisodique**, mémoire explicite qui permet de se souvenir des événements et expériences vécus avec leur contexte ; (iv) la mémoire **procédurale**, mémoire des compétences motrices ou perceptives comme marcher, conduire, faire du vélo ou jouer d'un instrument de musique qui ont été acquises par la pratique et sont devenues automatisées ; (v) la mémoire **perceptive**, liée principalement à la vue, permet de se souvenir des visages, des voix et des lieux. Mémoire sémantique, épisodique, procédurale et perceptive sont des systèmes de **mémorisation à long terme** en opposition à la mémoire de travail qui est une mémoire à court terme (*Figure 6*).

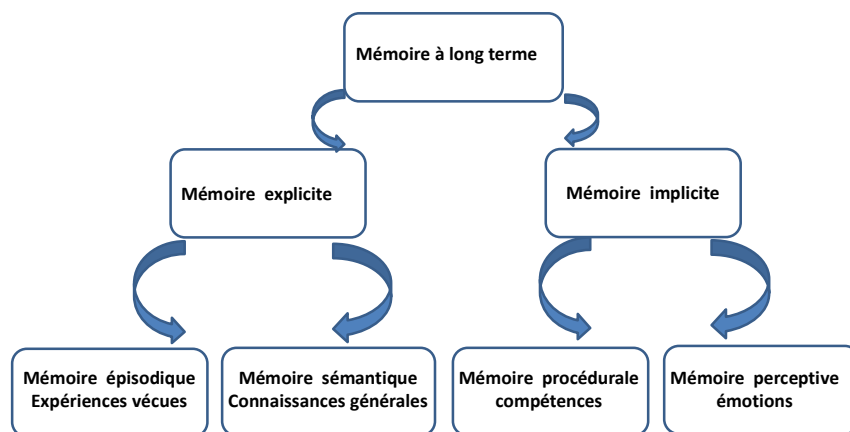


Figure 6 : Systèmes de mémoire à long terme d'après : Episodic and semantic memory. In organization of memory. E. Tulving, W Donaldson (1972). New York Academic Press.

Dans le domaine du **langage**, on distingue deux grandes capacités :

Une capacité de **compréhension du langage parlé** (décoder les mots et comprendre les phrases) **et écrit** (dénommer les mots par la lecture et les reconnaître dans une phrase).

Une capacité **d'expression du langage parlé** (dénommer, articuler les mots, utiliser l'intonation) **et de production du langage écrit** (écrire, maîtriser l'orthographe et la grammaire).

Les praxies sont les fonctions qui régulent la réalisation d'un mouvement simple ou d'un ensemble de mouvement de façon volontaire et dans un but précis : **praxies idéomotrices** ou **praxies constructives** (réalisation d'un dessin ou d'un objet).

Les gnosies représentent la capacité de reconnaître, par l'intermédiaire des différents sens : ouïe, toucher et la vue, la forme des objets, de se les représenter et d'en saisir la signification.

Les fonctions exécutives sont un ensemble de fonctions qui permettent à un individu de s'adapter à des **situations inhabituelles**, non routinières. Ces fonctions nécessitent la sollicitation et la coordination et d'autres compétences telles que : (i) **la planification** qui est la programmation, l'organisation et la hiérarchisation d'une série d'actions pour atteindre un but ; (ii) **La flexibilité mentale** reflet de la capacité à s'adapter à une situation, à passer d'un comportement à un autre ; (iii) **l'inhibition** qui permet d'empêcher une réponse automatique à une activité inhabituelle ; (iv) **la mise à jour de la mémoire de travail**, mémoire à court terme ; permettant de traiter des informations qui viennent d'être mémorisées en tenant compte des informations nouvelles qui viennent d'être transmises ; (v) **la récupération active d'information en mémoire** ; (vi) **l'attention divisée** qui est la capacité à être attentif à deux informations en même temps afin de pouvoir les réaliser simultanément.

L'attention est une fonction cognitive complexe qui fait intervenir les capacités de : vigilance, de maintien d'une attention sur une durée de temps, de concentration sur une tâche sans se laisser distraire (attention sélective), de traiter deux informations en même temps (attention partagée). Mais l'attention interagit avec des fonctions telles que les fonctions exécutives et la mémoire.

Les **fonctions visuo-spatiales** permettent d'appréhender les objets dans l'espace, la distance à laquelle ils se trouvent ou la direction dans laquelle un objet se déplace.

Selon la définition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (**DSM-5**), **un trouble cognitif est une altération des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs**. Ce trouble cognitif est dit léger quand il n'entraîne aucun retentissement sur les activités complexes de la vie quotidienne comme répondre au téléphone, préparer les repas, gérer son budget, utiliser les transports en commun. Alors que le trouble cognitif majeur, anciennement démence, est une atteinte d'une ou plusieurs fonctions cognitives associées à une réduction des activités quotidiennes et entraînant une perte d'autonomie.

ii. Exploration globale des fonctions cognitives.

1. Exploration des troubles préexistant à l'AVC :

Ce test est réalisé en interrogeant un proche du patient, pour compléter The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQ-CoDE) (Figure 7). Effectué, dans un délai inférieur à 48 heures après l'AVC, il permet d'apprécier l'état cognitif pré-AVC du patient [46,47] en demandant à un proche aidant les changements intervenus durant les dix dernières années.

Dans sa forme courte, il est composé de seize questions et une note de 1 à 5 est attribuée à chaque réponse. Ce questionnaire ne dépend pas du niveau d'éducation [48]. Un score de plus de 64 traduit l'installation de difficultés cognitives.

Maintenant, nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou de votre parent tel qu'il était il y a 10 ans et que vous fassiez une comparaison avec ce qu'il était ces derniers temps, par exemple au cours du mois qui vient de s'écouler.

Vous trouverez ci-dessous une liste de situations dans lesquelles cette personne aurait à utiliser son intelligence ou sa mémoire, nous vous demandons d'indiquer pour chaque situation si vous estimez qu'il y a amélioration, stagnation ou détérioration au cours des 10 années passées. Nous insistons sur l'importance de la comparaison entre l'état juste avant la consultation et il y a 10 ans. Par exemple si, il y a 10 ans, cette personne oubliait régulièrement où elle avait rangé les choses, et si tel est toujours le cas, indiquez " sans grand changement ".

Entre il y a 10 ans et aujourd'hui, comment se comporte cette personne dans les situations suivantes ?

1=Beaucoup mieux 2=Un peu mieux 3= Sans grand changement
4= Légèrement pire 5= Nettement pire

	1	2	3	4	5
1. Se souvenir de ce qui concerne les parents et amis (Métiers, anniversaires, adresses ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Se souvenir des événements récents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Se souvenir de conversations quelques jours après	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Se souvenir de son adresse, de son numéro de téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Se souvenir de la date du jour et du mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Se souvenir de l'endroit où les choses sont rangées habituellement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Retrouver des choses, rangées dans un endroit inhabituel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Savoir faire fonctionner des appareils familiaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Apprendre à utiliser un nouveau gadget ou un nouvel appareil dans la maison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Apprendre de nouvelles choses en général	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Prendre des décisions sur les affaires quotidiennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Savoir se servir de l'argent pour faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Savoir traiter les questions financières (allocation, retraite, rapports avec la banque)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Savoir traiter les problèmes de calcul quotidien (Quantité de nourriture à acheter, fréquence des visites aux parents, amis ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe et être capable de raisonnement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score IQ-Code : |__|__|

Figure 7: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQ-CoDE)

2. Explorations globales réalisables en post-AVC : Mini Mental State Exam (MMSE) ou le MOntreal Cognitive Assesment (MoCA).

Le MMSE (Figure 8)

Administré directement au patient, ce test non chronométré mis au point par FOLSTEIN en 1975 est composé de trente questions [49]. Les questions doivent être posées dans l'ordre. Chaque réponse correcte vaut un point. Le score total est de 30 points. La passation du test dure 10 minutes. Pour être réalisable, la personne doit être capable de parler, écrire et avoir une vision correcte. Il explore sept domaines : **l'orientation temporo-spatiale** (10 points), la **mémoire** avec le rappel immédiat et différé de 3 mots (6 points), **l'attention** (5 points), le **langage** avec la **compréhension et l'expression écrite et orale** (8 points), les **praxies visuo-constructives** (1 point). Le score total est à interpréter en fonction du niveau du niveau socio-culturel Il permet de dépister de manière rapide les troubles cognitifs [50].

ORIENTATION
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?
→ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. en quelle année sommes-nous ?	[]	4. Quel jour du mois ?	[]
2. en quelle saison ?	[]	5. Quel jour de la semaine ?	[]
3. en quel mois ?	[]		

→ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?	[]
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?	[]
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	[]
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?	[]
10. A quel étage sommes-nous ici ?	[]

APPRENTISSAGE
→ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

11. Cigare	ou	[citron	ou	[fauteuil	[]
12. fleur		[clé		[tulipe	[]
13. porte		[ballon		[canard	[]

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL
→ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93	[]
15. 86	[]
16. 79	[]
17. 72	[]
18. 65	[]

→ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL
→ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare	ou	[citron	ou	[fauteuil	[]
20. fleur		[clé		[tulipe	[]
21. porte		[ballon		[canard	[]

LANGAGE

22. quel est le nom de cet objet?	Montrer un crayon.	[]
23. Quel est le nom de cet objet	Montrer une montre	[]
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »		[]

→ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

25. prenez cette feuille de papier avec la main droite.	[]
26. Pliez-la en deux.	[]
27. et jetez-la par terre ».	[]

→ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :


28. «faites ce qui est écrit ».	[]
---------------------------------	-----

→ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »	[]
---	-----

PRAXIES CONSTRUCTIVES.
→ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ».	[]
---	-----



SCORE TOTAL (0 à 30) []

Figure 8 : Mini Mental State Examination (MMSE) version consensuelle du GRECO.

Le MoCA (Figure 9)

Le MoCA, tout comme le MMSE, est un test non chronométré de dépistage des troubles cognitifs [51]. Il est composé de 10 questions ou tâches qui explorent **les fonctions exécutives**, les fonctions **visuo-constructives** (reproduction de figure : cube et horloge), **la mémoire** par le rappel immédiat et différé des cinq mots, **le langage** avec la dénomination de trois dessins d'animaux et la répétition de phrases, **l'attention et la concentration** (empan de chiffres endroit et envers et épreuve du tapping), **le calcul**, **l'abstraction** (similitudes) et **l'orientation**. Le score maximum est de 30 points. Un point est ajouté si la scolarité du sujet est inférieure ou égale à 12 ans. Un score inférieur à 26 est considéré comme anormal.

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (onze heure dix) (3 points)		POINTS			
				<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Chiffres <input type="checkbox"/> Aiguilles		___/5			
DÉNOMINATION									
						___/3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots. le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1 ^{er} essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai							
		2 ^{ème} essai							
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec.).		Le patient doit la répéter.		[] 2 1 8 5 4			
				Le patient doit la répéter à l'envers.		[] 7 4 2		___/2	
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs				[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/1	
		Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
				4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt					
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses oeufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []						___/2	
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N 11 mots)				___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange - fruit [] train - bicyclette [] montre - règle						___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		[]		[]	[]	[]	[]	[]	___/5
Optionnel		Indice de catégorie							
		Indice choix multiples							
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administre par :						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

Figure 9 : Montréal Cognitive Assessment (MoCA) Version française 7.1

3. Exploration globale de l'autonomie : Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

En complément des tests d'évaluation cognitive globale, le questionnaire IADL (*Figure 10*) est utilisé pour évaluer les activités complexes de la vie quotidienne [52], comme la capacité à utiliser le téléphone, faire les courses, préparer un repas, faire le ménage et la blanchisserie, effectuer un voyage ou utiliser les transports urbains, prendre un traitement médicamenteux et gérer un budget personnel. Chaque activité réalisée de manière autonome est cotée 1, l'activité réalisée partiellement ou non réalisée est cotée 0. Le score total est de 8. Ce test est complété avec l'aide d'un proche du sujet. Les 4 items : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances permettent l'identification des sujets à haut risque de développer un trouble cognitif majeur [53,54]. Le manque d'intérêt et de motivation, symptômes de la dépression, doivent être pris en compte car ils peuvent interférer avec le score de l'IADL [55].

1. Aptitude à utiliser le téléphone

1	Se sert normalement du téléphone	1
2	Compose quelques numéros très connus	1
3	Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
4	N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
5	Incapable d'utiliser le téléphone	0
		Score ___

2. Courses

1	Fait les courses	1
2	Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0
3	Doit être accompagné pour faire ses courses	0
4	Complètement incapable de faire ses courses	0
		Score ___

3. Préparations des aliments

0	Non applicable, n'a jamais préparé de repas	
1	Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
2	Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
3	Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0
4	Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0
		Score ___

4. Entretien Ménager

0	Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères	
1	Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
2	Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1
3	Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1
4	A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1
5	Est incapable de participer à quelques tâches ménagères que ce soit	0
		Score ___

5. Blanchisserie

0	Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie	
1	Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
2	Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1
3	Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0

Score | __ |

6. Moyens de transport

1	1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
2	2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1
3	3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1
4	4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0

Score | __ |

7. Responsabilité à l'égard de son traitement

1	Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
2	Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0
3	Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été à l'avance	0

Score | __ |

8. Aptitude à manipuler l'argent

0	Non applicable, n'a jamais manipulé l'argent	
1	Gère ses finances de façon autonome	1
2	Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1
3	Incapable de manipuler l'argent	0

Score | __ |

Score IADL - Activités courantes | __ |

Figure 10: Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

iii. Tests spécifiques d'exploration des fonctions cognitives.

De nombreux tests neuropsychologiques permettent d'explorer chaque fonction. Seuls les tests spécifiques utilisés lors de l'évaluation neuropsychologique réalisée dans le cadre de l'étude STROKDEM sont ici présentés (**Tableau II**). Le nombre de domaines évalués ainsi que le choix des tests a été guidé par le protocole de standardisation pour l'exploration des troubles cognitifs post-AVC élaboré par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), le Canadian Stroke Network (CSN) et le Groupe de Réflexion pour l'évaluation Cognitive Vasculaire (GRECO-VASC) [56,57].

DOMAINES	TESTS
Mémoire	Epreuve de rappel libre/rappel indicé : adaptation française du Test de Grober et Buschke Reproduction immédiate et retardée de la figure de REY
Langage	Test de dénomination orale d'images : DO 80
Praxies	Batterie brève d'évaluation des praxies de MAHIEUX
Gnosies	Batterie de Perception Visuelle et Spatiale des Objets : VOSP
Fonctions exécutives	Test d'attention sélective et de sensibilité à l'interférence : Test de STROOP
Attention	Subtest Code de la Weschler Adult Intelligent Scale (WAIS) WAIS III
Visuo-construction	Reproduction immédiate et retardée de la figure de REY

Tableau II : Tests neuropsychologiques réalisés dans le cadre de l'étude STROKDEM

L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items de Van de Linden [58] est une adaptation française du test de Grober et Buschke [59]. Ce test, composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes et répartis sur quatre planches, permet d'explorer la mémoire. Il se décompose en quatre phases :

On demande tout d'abord au sujet de mémoriser et rappeler la liste des 16 mots, puis on procède au contrôle de l'encodage en fournissant les 16 catégories sémantiques des mots.

La seconde phase du test, consiste à effectuer trois rappels libres consécutifs des 16 mots suivis chacun du rappel indicé des mots non récupérés en utilisant l'indice sémantique utilisé lors de la phase d'encodage.

Après un délai de 20 minutes, un rappel différé est réalisé. On note alors le nombre de mots correctement rappelés en condition de rappel libre et de rappel indicé, le nombre d'intrusions, et le nombre de répétitions.

La quatrième et dernière phase du test est une épreuve de reconnaissance des 16 mots après présentations des planches où sont notés les 16 mots et des distracteurs.

La durée de passation du test est de 20 minutes et permet d'identifier, de caractériser les troubles de la mémoire et de différencier les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de ceux atteints d'un trouble cognitif [60].

La reproduction immédiate et retardée de la figure de Rey [61,62] :

L'épreuve consiste à reproduire une figure complexe présentée initialement pendant une durée de 5 minutes et comprenant 18 éléments graphiques. Dans un premier temps, le sujet reproduit la figure complexe qui est placée devant lui. Elle est ensuite retirée et après un délai de 3

minutes, on demande au sujet de reproduire de mémoire cette figure ; c'est le rappel immédiat. Puis dans un délai de 30 minutes, on demande de nouveau au sujet de reproduire de mémoire la figure ; c'est le rappel différé.

Ce test mesure les capacités visuo-constructives, la mémoire visuelle ainsi que les processus cognitifs tels que la planification et l'organisation. La détérioration de la fonction visuo-constructive apparaît à un stade avancé de la démence [63].

Test de dénomination orale d'images : DO 80 [64].

Ce test comporte 80 images représentant des mots sélectionnés sur leurs caractères linguistiques (fréquence, familiarité, longueur). Il permet d'évaluer le langage et plus particulièrement la fonction de dénomination d'un patient en référence à un sujet sain. Il est étalonné en fonction de l'âge et du niveau de scolarité [65].

Batterie brève d'évaluation des praxies de MAHIEUX [66].

L'utilisation de cette batterie permet de dépister les troubles praxiques fréquemment rencontrés dans la démence [67,68]. Ce test évalue (i) les praxies gestuelles symboliques (ex : faire le salut militaire demander le silence), (ii) les praxies gestuelles de mine d'action (ex : planter un clou, boire un verre), (iii) l'imitation de geste abstraits (ex : dos de la main droite sur la joue controlatérale gauche, papillon).

Batterie de perception visuelle et spatiale des d'objets : VOSP [69].

Cette batterie, est utilisée pour mettre en évidence les déficits visuo-spatiaux. Elle est composée de 8 subtests : les 4 premiers concernent la perception des objets et les 4 suivants la perception de l'espace. Il est demandé au sujet d'identifier et de localiser des objets dans l'espace. L'évaluation commence par un test de screening qui permet de déterminer si la batterie peut être administrée au patient. Seuls les subtests 1 de lettres inachevées et 7 de localisation des chiffres ont été intégrés dans l'évaluation neuropsychologique de l'étude STROKDEM.

Test d'attention sélective et de sensibilité à l'interférence : test de STROOP [70].

Cette épreuve permet d'évaluer l'inhibition et l'attention sélective. Le test se compose de 3 planches, la première contient des rectangles de couleur, la seconde planche contient des noms de couleurs écrit en encre noire, la troisième planche contient des noms de couleurs écrits en

encre de couleur. Les planches sont le support de trois taches spécifiques. La première épreuve consiste à dénommer les couleurs des rectangles colorés, la deuxième activité proposée est la lecture des noms de couleurs écrits en encre noire et enfin pour la troisième tâche il est demandé au sujet de donner la couleur avec laquelle est écrit le mot et non le mot lui-même. On mesure le nombre de mots lus ou de couleurs déterminées pendant une durée de 45 secondes.

Subtest Code de la Weschler Adult Intelligent Scale (WAIS III) [71].

L'épreuve se déroule en deux temps. Dans un premier temps le neuropsychologue présente le code qui est une association d'un chiffre à un symbole puis il complète les 7 premières cases à titre d'exemple. L'évaluateur demande ensuite au sujet de compléter dans un temps chronométré de 120 secondes le plus grand nombre de cases vides avec le symbole correspondant au chiffre. Ce test évalue l'attention soutenue et la vitesse de traitement de l'information.

b. Troubles cognitifs et AVC

1. Troubles cognitifs pré-AVC

i. Epidémiologie.

Les troubles cognitifs, découverts à l'issue de l'AVC, peuvent être la révélation ou la traduction de difficultés cognitives préexistantes. Il existe peu de données mesurant de façon uniforme l'état de la fonction cognitive avant la survenue de l'AVC. Une méta-analyse réalisée par S. Pendlebury [72] en 2009, recensait huit études de cohortes en milieu hospitalier et trois études de population générale pour lesquelles des données de prévalence des troubles cognitifs pré-AVC au décours d'un premier accident ou d'une récurrence étaient disponibles. Parmi les huit études de cohortes hospitalières, seules trois d'entre-elles avaient collecté les données à l'admission pour l'ensemble des sujets, alors que pour les cinq autres études les données avaient été recueillies uniquement pour les patients survivants à trois mois de suivi. S. Pendlebury a ainsi estimé que la prévalence des troubles cognitifs mesurés à l'admission est de 14.8% dans les études de cohortes en milieu hospitalier pour tout AVC ou récurrence alors qu'elle est de 9.1% dans les études de population générale. La prévalence du déclin cognitif pré-AVC chute à 8.5%

lorsque l'on s'intéresse aux cohortes hospitalières de patients ayant atteint une période de suivi de 3 mois et 1 an, traduisant une augmentation de la mortalité des patients présentant des troubles cognitifs pré-AVC [73]. Lorsque l'on étudie la prévalence des troubles cognitifs pré-AVC en dissociant les premiers accidents des récives, il apparait alors que la prévalence des troubles cognitifs pour les patients présentant une récive est le double de la prévalence des troubles cognitifs pré-AVC lors d'un premier accident (23.8% vs 12.1%) laissant à penser que l'origine pourrait être double : soit liés aux troubles réellement préexistants, soit secondaires au premier AVC. Il s'agit, dans tous les cas, d'une origine vasculaire plutôt que dégénérative. Dans six études de cohortes hospitalières et une étude en population générale, il a été montré que les patients ayant des troubles cognitifs pré-AVC sont plus âgés. De même, le nombre de patients ayant des troubles cognitifs pré-AVC est plus élevé chez les femmes, chez les patients ayant un faible niveau d'éducation, une perte d'autonomie et des antécédents familiaux de démence [74]. Les facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète et les cardiopathies ischémiques sont associés à l'existence de troubles cognitifs pré-AVC [74].

iii. Evaluation : IQ-Code :

L'altération des fonctions cognitives au décours de l'AVC ne permet pas la réalisation de test tel que le MMSE pour le dépistage des troubles cognitifs. L'IQ-Code, questionnaire directement administré au proche, a les mêmes propriétés que le MMSE en tant qu'outil diagnostique du déclin cognitif et est fréquemment utilisé dans les études de cohortes hospitalières d'AVC [74,75]. Réalisé dans les 48H après l'accident dans sa version courte de 16 questions, il permet d'apprécier le déclin cognitif pré-AVC. L'âge, le sexe et le niveau socio-culturel du proche n'influencent pas le score final. Seule la qualité de la relation qu'entretiennent le proche et le patient pourrait avoir une incidence avec soit une minimisation ou une majoration des difficultés rencontrées pendant la période de temps considérée [48]. Pour la version courte, deux réponses manquantes sont autorisées et n'altèrent en rien le résultat final. Un score supérieur à 48 permet d'objectiver l'apparition de difficultés cognitives alors qu'un score supérieur à 64 définit l'installation d'un trouble cognitif majeur. La cohorte constituée par Barba et al [76] a mis en évidence que plus de 15% des patients hospitalisés pour un AVC présentaient un déclin cognitif pré-AVC avec un score d'IQ-Code compris entre 58 et 85. Il n'a toutefois pu être démontré, au vu de la diversité des études recensées en termes de méthodologie et de recrutement des patients, la valeur prédictive de l'IQ-Code pour la démence post-AVC [77].

iii. Lésions cérébrales associées.

Des lésions visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) autres que celles apparues au décours du premier accident sont généralement associées à l'existence de troubles cognitifs pré-AVC. Trois types de lésions sont fréquemment retrouvées : l'atrophie cérébrale en particulier l'atrophie du lobe medio-temporal, les anomalies de la substance blanche et les lésions silencieuses. L'atrophie cérébrale est quantifiée selon une échelle de 0 à 3 [78] correspondant à : 0 : absence d'atrophie, 1 : atrophie légère, 2 : atrophie modérée, 3 : atrophie sévère. Les scores 2 et 3 sont deux fois plus fréquents chez les patients présentant un déclin cognitif [74]. L'atrophie du lobe medio-temporal, région anatomique qui englobe l'amygdale, l'hippocampe et les cortex entorhinal, est significativement associée au déclin cognitif pré-AVC [74]. Le score moyen à l'échelle de FAZEKAS [79], utilisée pour évaluer les anomalies de la substance blanche est significativement plus élevé chez les patients présentant un déclin cognitif pré-AVC (4.0 vs 3.1) que chez les sujets indemnes de troubles cognitifs préexistants [80]. Les lésions silencieuses sans traduction clinique préalable et découvertes à l'IRM au décours de l'accident sont présentes chez 20% des patients hospitalisés pour un premier AVC [81] et sont significativement associées au déclin cognitif préexistant [81,82].

iv. Physiopathologie.

Au vu des facteurs associés au déclin cognitif préexistant comme l'âge, le genre, les antécédents familiaux de démence et l'atrophie du lobe médio-temporal, les mécanismes de ces troubles cognitifs pourraient être la traduction d'une pathologie **neurodégénérative** de type maladie d'Alzheimer (MA) sous-jacente, mais l'absence d'une fréquence accrue de lésions spécifiques (plaques amyloïdes ou dégénérescence neuro-fibrillaire) rend peu probable cette hypothèse [74]. En revanche, les facteurs de risque **vasculaires** tels que l'HTA, les cardiopathies ischémiques, associés au déclin cognitif pré-AVC, suggèrent plutôt un mécanisme vasculaire [74]. Le diabète, quant à lui, est associé au déclin cognitif préexistant par le biais de lésions micro-vasculaires qu'il induit, en lien avec l'activation des protéines kinases C, l'excès de production des ROS et l'activation de facteurs inflammatoires [83]. Les anomalies de la substance blanche associées au déclin cognitif pré-AVC orientent également vers une origine vasculaire de ce déclin [84]. Certains auteurs soutiennent cependant que l'interaction entre deux

mécanismes, l'un lié à une pathologie neurodégénérative sous-jacente, et l'autre lié à une pathologie vasculaire, seraient à l'origine de l'apparition de ce déclin cognitif [85].

2. *Troubles cognitifs post-AVC*

i. Epidémiologie

Selon que l'on examine les données issues de cohortes de populations hospitalières ou en population générale, le taux de prévalence des troubles cognitifs majeurs dans la première année qui suit l'AVC varie de 41,3% à 14,4% [72]. La raison de cette disparité est vraisemblablement liée à la différence de méthodologie employée dans le recrutement de ces deux types de cohortes. Dans les populations hospitalières sont inclus les patients présentant un premier accident ou une récurrence alors que, dans les cohortes en population générale, seuls sont inclus les premiers AVC. Cette différence de recrutement explique les différences observées et s'explique par un taux de patients présentant un trouble cognitif majeur après une récurrence deux fois plus élevé que chez les patients présentant un premier accident [72]. Lorsque l'on s'intéresse à l'incidence cumulative des troubles cognitifs post-AVC après un premier accident et sur une plus longue période de suivi, on remarque que le risque de développer un trouble cognitif post-AVC est de 20% entre le troisième et le sixième mois et qu'il augmente ensuite de 3% tous les ans [74].

ii. Facteurs de risque

Les facteurs associés au déclin cognitif post-AVC sont en partie identiques à ceux associées au déclin cognitif pré-AVC. **L'âge** est un facteur de risque de déclin cognitif post-AVC [72]. Le taux de prévalence des troubles cognitifs post-AVC rapporté à l'âge augmente de 2% par année d'âge [85]. **Le niveau d'éducation** est également associé à l'apparition du déclin cognitif post-AVC, mais son influence semble moins marquée sur l'apparition des troubles que l'influence exercée par le type d'activité professionnelle du patient lors de l'accident. Le nombre de patients présentant des troubles cognitifs post-AVC serait plus élevé chez les travailleurs manuels que les travailleurs non-manuels [85,86]. Les facteurs de risque, tels que **le diabète et le tabac**, majorent le risque de déclin cognitif post-AVC par les lésions vasculaires associées qu'ils entraînent [72]. Le risque de développer un trouble cognitif post-AVC est deux fois plus élevé chez les patients ayant une **Fibrillation Auriculaire (FA)** que chez les patients indemnes

de FA [87]. La FA est responsable : (i) de multiples lésions silencieuses espacées dans le temps et de localisation différente ; (ii) de l'aggravation de la réponse inflammatoire post-AVC et de modification des facteurs thrombotiques, autant d'éléments qui précipitent le déclin cognitif [88]. Les autres facteurs de risque de troubles cognitifs post-AVC sont des facteurs liés à l'AVC lui-même et ses complications : sévérité de l'accident, dysphagie, confusion, crise d'épilepsie, infarctus du myocarde [72].

iv. Lésions cérébrales associées

Même si le volume, le nombre et la localisation des lésions jouent un rôle important dans le développement des troubles cognitifs post-AVC, une atrophie du lobe médio-temporal préexistante est très fréquemment associée à la survenue des troubles cognitifs post-AVC [89]. Les scores d'atrophie, de modéré à sévère, sont plus fréquemment associés au déclin cognitif post-AVC [90]. La maladie des petites artères, maladie qui touche les artères cérébrales perforantes et qui se caractérise par des infarctus silencieux lacunaires, des CMBs, la présence d'hyper-signaux de la substance blanche ou d'atrophie cérébrale est à l'origine de 25% des causes d'AVC. La présence de ces lésions caractéristiques de la maladie, de manière isolée ou associée, a un impact dès la phase aigüe sur la récupération post-AVC mais aussi à long terme sur l'apparition du déclin cognitif avec une altération particulière des fonctions exécutives [91,92]. Le score moyen de FAZEKAS est plus élevé chez les patients présentant un déclin cognitif post-AVC que chez patients indemnes de troubles cognitifs (3.8 vs 2.8) [89]. Les microhémorragies ou microbleeds (CMBs), lésions hémorragiques de moins de cinq millimètres détectées à l'IRM, sont fréquemment observées dans la population générale. La prévalence de ces lésions augmente avec l'âge de 6.5% entre 45 -50 ans à 35.7% chez les sujets de plus de 80 ans [93]. 35% des patients suivi pour AIC présentent des CMBs. Plus le nombre de CMBs est élevé, plus les scores neuropsychologiques sont déficitaires [94].

iv. Physiopathologie

Les mécanismes d'apparition des troubles cognitifs post-AVC sont encore mal connus. Plusieurs hypothèses ont été avancées. La première hypothèse, de nature neuro-anatomique, serait que les troubles cognitifs soient la conséquence des lésions anatomiques induites par l'AVC. Six mois après l'accident, on observe en effet, une déformation de l'hippocampe et une atrophie du cortex entorhinal plus importante chez les patients présentant un déclin cognitif que chez les patients indemnes de troubles cognitifs [95]. Les modifications de ces structures

impliquées dans les fonctions mnésiques, seraient liées à la perte neuronale conséquence de l'ischémie cérébrale, elle-même consécutive à des anomalies moléculaires complexes. Les phénomènes inflammatoires, qui se mettent en place au décours de l'AVC, contribueraient aussi à l'apparition du déclin cognitif post-AVC. La libération des cytokines (IL-1, IL-6, TNF alpha), chemokines (MCP-1) et ROS dans les tissus cérébraux en réponse à l'ischémie cérébrale exerce un effet direct neurotoxique expliquant la perte neuronale et l'atrophie cérébrale qui en résulte. Une seconde hypothèse serait liée à une diminution de la connectivité du réseau fonctionnel cérébral. Des altérations du réseau de connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales, proches et éloignées de la lésion, sont associées à une diminution des performances cognitives [96]. Ces phénomènes inflammatoires, qui touchent également la myéline et les axones, conduisent à des lésions de la substance blanche qui participent à la progression des troubles cognitifs [97]. De même, le facteur neurotrophique BDNF qui régule la survie, la prolifération des neurones et leur capacité de connexion serait impliqué dans l'apparition du déclin cognitif post AVC. Un an après l'AVC, Tasneen et al [98] ont montré que la diminution du taux de BDNF sérique est associée à une diminution du score du MMSE suggérant que l'altération de la signalisation du BDNF serait un mécanisme important dans l'apparition des troubles cognitifs. La troisième hypothèse proposée est l'apparition de lésions de type Alzheimer conséquence de l'agrégation de la protéine A β 1-40. On observe après un AVC une élévation des concentrations sériques de la protéine A β 1-40 ainsi que de la protéine Tau ; cette augmentation est corrélée à un faible score MMSE [99]. L'agrégation de la protéine A β 1-40 favorisée par les phénomènes inflammatoires et le stress oxydatif qui surviennent au décours de l'AVC et à laquelle participe la protéine Tau conduirait à l'apoptose des cellules cérébrales selon le même mécanisme que celui rencontré dans la maladie d'Alzheimer.

3-Dysfonction endothéliale et inflammation vasculaire

L'hypothèse d'un mécanisme vasculaire pouvant expliquer les troubles cognitifs associés aux AVC, en particulier ceux qui leur préexistent, amène à considérer le rôle de l'endothélium et de la dysfonction endothéliale. En effet, l'endothélium joue un rôle prépondérant dans la régulation du débit sanguin cérébral et une dysfonction endothéliale est associée à tous les facteurs de risque liés à l'existence d'un trouble cognitif pré existant à l'AVC. Cette dysfonction endothéliale pourrait, par l'altération de la microcirculation cérébrale qu'elle provoque,

contribuer au développement des lésions silencieuses, de la mort neuronale, d'une atrophie cérébrale, qui sont impliqués dans l'émergence des troubles cognitifs. Tous ces phénomènes peuvent résulter d'un contexte biologique complexe associant inflammation, stress oxydant, apoptose. Compte tenu du rôle joué par les polynucléaires neutrophiles dans la dysfonction endothéliale associée à ces facteurs de risque ou observée au décours d'un l'AVC, l'hypothèse est posée d'une implication particulière de l'inflammation vasculaire et de la dysfonction endothéliale dans l'émergence des troubles cognitifs associés à l'AVC (*figure 11*).

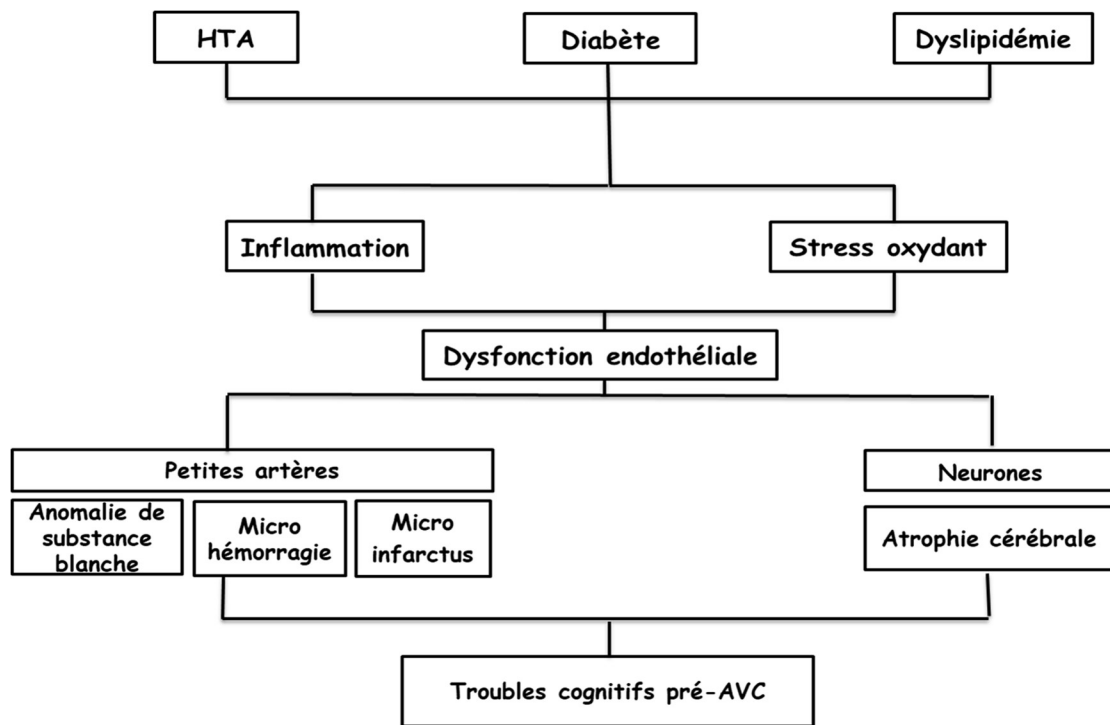


Figure 11 : schéma général des hypothèses de travail.

a. Interaction endothélium-neutrophiles

i. Fonction endothéliale physiologique

L'endothélium vasculaire, constitué d'une monocouche de cellules endothéliales, tapisse la face interne de l'ensemble des vaisseaux du système cardio-vasculaire. Il fait l'interface entre le sang, les éléments circulants et la paroi vasculaire. Les cellules endothéliales sont des cellules aplaties en forme de losange de $0.5 \mu\text{m}$ d'épaisseur, $100 \mu\text{m}$ de longueur et $10 \mu\text{m}$ de largeur dont leur grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement du sang et qui forment un épithélium pavimenteux. Ces cellules reposent sur une lame basale riche en collagène et glycoprotéines. Les jonctions entre les cellules endothéliales peuvent prendre différents aspects en fonction du type de vaisseaux dans lequel elles sont situées : artères, veines ou capillaires. Dans les capillaires cérébraux les jonctions sont serrées limitant ainsi le passage des molécules au travers l'endothélium.

L'endothélium cérébral n'est pas uniquement une barrière entre la lumière vasculaire et le compartiment sous-endothélial. Il forme avec les astrocytes, la glie, et les neurones **l'unité neuro-glio-vasculaire**, compartiment d'échanges entre les différents éléments (*Figure 12*) [100].

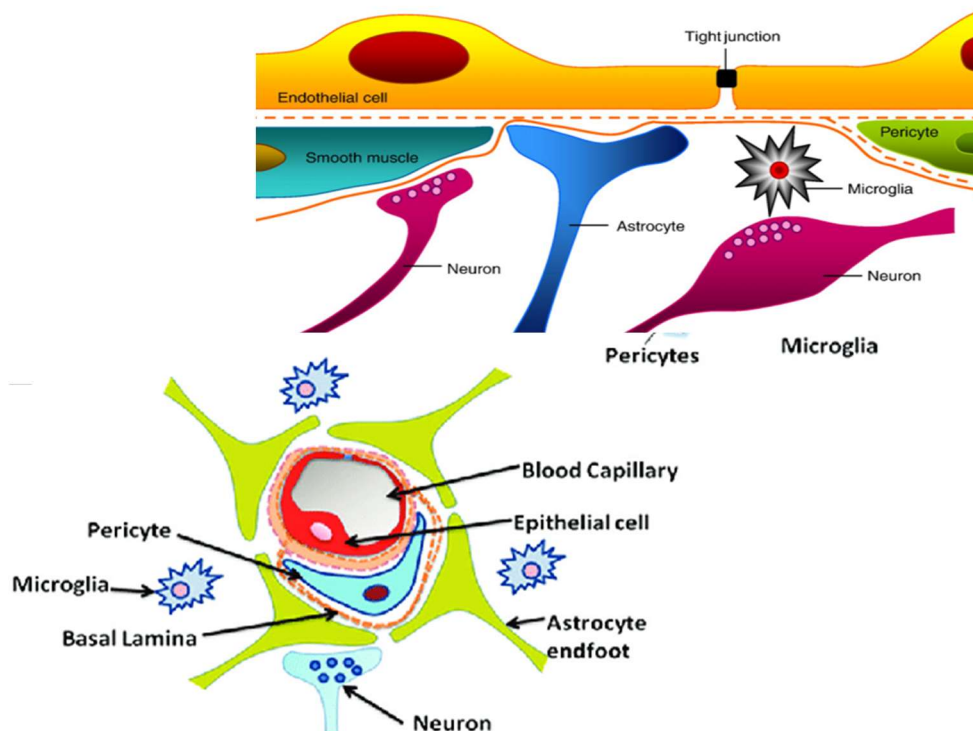


Figure 12 : L'unité neuro-glio-vasculaire (d'après, Abbott et al, 2006).

L'endothélium, qui interagit avec l'ensemble des structures environnantes, est capable de répondre à des signaux chimiques et physiques en produisant de nombreux messagers qui vont réguler (i) **la vasomotricité**, (ii) **la perméabilité vasculaire**, (iii) **l'angiogenèse** (iv) **la coagulation et la fibrinolyse**.

L'endothélium joue un rôle important **dans la vasomotricité**, propriété qu'ont les vaisseaux de modifier leur diamètre en fonction des besoins tissulaires, par la libération principalement de monoxyde d'azote (NO). Sous l'influence des forces de cisaillement liées au flux sanguin, la NO synthase endothéliale (eNOS) va entraîner la production de NO substance vasodilatatrice décrite par Furchgott et Zawadzki en 1980, qui par diffusion aux cellules musculaires lisses des vaisseaux, permet de maintenir une vasodilatation permanente [101]. Les cellules endothéliales (CE) peuvent aussi moduler le diamètre des vaisseaux en produisant des substances vasoconstrictrices comme l'endothéline ou l'angiotensine II lors de situations pathologiques comme l'hypoxie ou l'HTA.

L'endothélium vasculaire est un élément majeur de la perméabilité vasculaire, en particulier au niveau cérébral en constituant la barrière hémato-encéphalique. Il empêche notamment, le passage des éléments figurés du sang, hématies et polynucléaires neutrophiles, et régule le passage de nombreuses substances chimiques, sauf pour certaines d'entre elles, comme le glucose, indispensables au fonctionnement cérébral, qui empruntent alors des systèmes de transport spécifiques. Cette barrière a pour but de protéger le cerveau de substances toxiques comme des cellules impliquées dans les processus immunitaires ou inflammatoires, dans la mesure où le cerveau dispose de ses propres moyens de défense (microglie, par exemple).

L'angiogenèse, l'extension des vaisseaux existants par remodelage vasculaire, est favorisée par l'expression du facteur de croissance endothéliale VEGF pour répondre aux besoins tissulaires. Le VEGF et le TNF α , exprimés dans des contextes particuliers, vont favoriser la migration et la prolifération des cellules endothéliales activées dans les tissus environnants et la création de néo-vaisseaux par bourgeonnement. A l'état physiologique, les cellules endothéliales maintiennent l'équilibre entre propriétés coagulantes et anticoagulantes existantes pour préserver la fluidité du sang circulant par l'activation ou l'inhibition de facteurs impliqués dans **l'hémostase et la fibrinolyse**. La sécrétion par les CE de trombomoduline, inhibiteur physiologique de la coagulation, associée à l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1) va prévenir l'agrégation des plaquettes et la formation de caillot. Les CE sont capables dans certaines situations de libérer de l'activateur du plasminogène (t-PA) qui, en transformant la plasminogène en plasmine, va conduire à la lyse du caillot

ii. Dysfonction endothéliale et rôle des PNN

La dysfonction endothéliale se caractérise par l'incapacité de l'endothélium à conserver une production et une disponibilité de NO suffisante pour maintenir l'équilibre homéostatique. Il s'agit d'un état pathologique qui altère les cellules endothéliales et qui est caractérisé par une réduction de la vasodilatation et la création d'un état inflammatoire et pro-thrombotique. Cette dysfonction endothéliale peut apparaître avec l'âge ou les pathologies chroniques comme le diabète ou l'athérosclérose conduisant à une inflammation vasculaire qui aggrave à son tour la dysfonction endothéliale. La dysfonction endothéliale résulte de deux grands mécanismes. Le premier est la diminution de la biodisponibilité du NO, résultant soit d'une baisse de l'expression de la NOs endothéliale, ce qui a pour conséquence une diminution de la production du NO, soit d'une inactivation du NO par les ROS qui, en se complexant avec lui, le transforme en peroxynitrite. Le deuxième mécanisme est une perte d'intégrité des cellules endothéliales par des mécanismes mécaniques, notamment l'augmentation de la pression, ou par des mécanismes moléculaires, en particulier inflammatoires et oxydatifs. Les mécanismes inflammatoires et oxydatifs sont souvent intriqués.

Dans ces conditions pathologiques, les PNN sont parmi les premières cellules à répondre à un phénomène inflammatoire. Ils vont migrer de la lumière vasculaire vers les sites où siège l'inflammation. Cette migration, en interaction avec les CE, se déroule en plusieurs étapes (**Figure 13**). L'activation des CE par les médiateurs inflammatoires entraîne l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (E-selectine, P-selectine) qui provoquent l'activation de PNN. Puis, une seconde phase de roulement précède l'adhésion ferme des PNN à la paroi endothéliale pour aboutir, sous l'activation d'ICAM-1 et VCAM-1, au passage transmembranaire des PNN [102]. Les neutrophiles, lors de la phase d'activation, vont libérer des radicaux libres, des protéases et des cytokines qui vont altérer la paroi endothéliale par une atteinte du cytosquelette des cellules endothéliales ou de leurs jonctions. La sécrétion de MMP-9 par les PNN participe également à la dégradation des jonctions et entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire faisant perdre à l'endothélium sa fonction de barrière. L'activation des PNN provoque également la libération de ROS qui en se complexant avec le NO viennent en diminuer la biodisponibilité, aggravant en retour la dysfonction endothéliale.

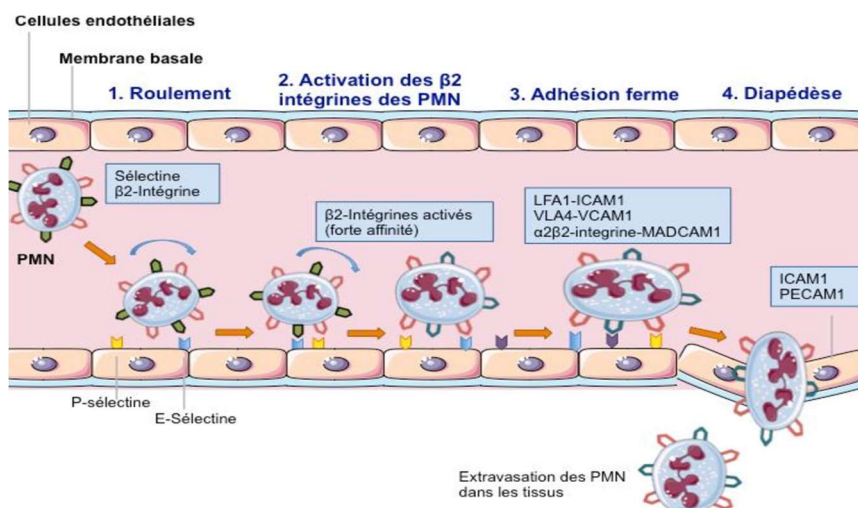


Figure 13 : Passage trans-endothélial des PNN (d'après Kolaczowska et al, 2013)

b. Dysfonctions endothéliale, inflammation vasculaire et facteurs de risque vasculaires et métaboliques

i. Hypertension

L'équilibre de la PA est sous la dépendance des systèmes rénine-angiotensine, nerveux sympathique, immunitaire et de l'endothélium. Ces systèmes peuvent être à l'origine de l'HTA ou être impactés par l'HTA. Le système rénine angiotensine a pour principale fonction de transformer l'angiotensine en angiotensine I qui sous l'effet de l'enzyme de conversion va être transformée en angiotensine II. L'angiotensine II provoque, en agissant sur les fibres musculaires des vaisseaux, une vasoconstriction systémique qui entraîne une augmentation des résistances périphériques et majore l'hypertension. L'augmentation du stress oxydant lors de l'HTA entraîne une diminution de la production de NO via l'inhibition de la NOS endothéliale et son inactivation directe, responsable de la dysfonction endothéliale. Dans les CE, un déséquilibre s'installe entre production du NO, aux propriétés vasodilatatrices et de l'endothéline-1, facteur vasoconstricteur, qui conduit à la majoration de l'HTA. Une réponse inflammatoire, liée à la production de ROS, de cytokines et métalloprotéines se met en place [103]. L'augmentation du taux d'angiotensine II va stimuler la NADPH oxydase entraînant la production de ROS responsable de l'inflammation vasculaire [104]. Les cytokines sont à l'origine de la formation de lésions de l'intima qui, en diminuant la lumière des vaisseaux,

provoquent l'athérosclérose et a pour conséquence l'augmentation des résistances périphériques. Il existe une interaction entre l'HTA et dysfonction endothéliale qui, à son tour majeure l'HTA et entretient les mécanismes délétères responsables de la dysfonction endothéliale [105,106].

ii. Diabète

Le diabète, caractérisé par une anomalie de la régulation du taux de glucose, est à l'origine de lésions vasculaires de type microangiopathie responsable de rétinopathie, néphropathie ou neuropathie et de lésions de type macroangiopathie, ce qui favorise la survenue d'accident cardiaque ou d'AVC. L'hyperglycémie, l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et l'augmentation de la concentration sérique en acides gras qui accompagnent la maladie, conduisent à une altération de la fonction endothéliale [107]. Des taux élevés de glucose dans le sang favorisent le stress oxydant donc l'augmentation de la production de ROS, altèrent la régulation des phénomènes inflammatoires et activent les voies d'apoptose. L'hyperglycémie joue un rôle dans la production d'angiotensine II et d'endothéline I, facteurs vasoconstricteurs, favorisant également la dysfonction endothéliale. L'insulinorésistance est associée à une réduction de la production de NO qui modifie les voies endothéliales de régulation du tonus vasculaire. L'hyperinsulinémie va stimuler la production de VCAM-1 et E-selectine, facteurs qui contribuent à la dysfonction des CE. Les désordres métaboliques et l'obésité, associées à la maladie participent, au travers de la baisse de production du NO, à l'apparition d'une dysfonction endothéliale.

iii. Dyslipidémie

Tout comme le diabète, la dyslipidémie entraîne des anomalies fonctionnelles de l'endothélium vasculaire. L'élévation du taux plasmatique de LDL-C, en stimulant la production de ROS, inhibe l'activité de l'eNOS, conduit à la dysfonction endothéliale et à l'apparition de l'athérosclérose. L'inhibition de la production de NO d'origine endothéliale accélère la formation de lésions de l'intima des gros troncs artériels de l'aorte et des coronaires. De plus, sous l'action du stress oxydant, les mécanismes inflammatoires se mettent en place avec la stimulation de production des molécules d'adhésion VCAM-1 et MCP-1, ce qui favorise l'adhésion et le passage transvasculaire des leucocytes. En réponse aux médiateurs

inflammatoires IL-1 et TNF alpha, les cellules endothéliales vont sécréter des facteurs de croissance à l'origine du développement de l'athérome. Une fois la dysfonction endothéliale installée, la surproduction par les cellules endothéliales de l'inhibiteur du plasminogène est responsable de certains accidents vasculaires cardiaques et cérébraux, en raison d'une fracture de la plaque d'athérome.

c. Dysfonction endothéliale, inflammation vasculaire et AVC

L'occlusion vasculaire, responsable de l'AVC, va entraîner un ensemble de manifestations impliquées dans l'excitotoxicité, le stress oxydatif, et l'inflammation [108,109]. Ces manifestations se mettent en place dans les premières heures de l'accident et vont impacter l'ensemble des éléments qui composent l'unité neuro-glio-vasculaire. Les neutrophiles jouent un rôle prépondérant dans la mise en place et l'enchaînement de ces réactions et dans l'altération de la fonction endothéliale. Recrutés rapidement après l'AVC, après un phénomène de roulement et d'attachement à la paroi endothéliale via l'interaction avec la MAC-1, les sélectines endothéliales E et P et les molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM), ils franchissent la paroi vasculaire et migrent vers le parenchyme cérébral. Par leur propriété de phagocytose, qui conduit à l'élimination des débris cellulaires et la régénération, ils participent également à l'aggravation des lésions par la synthèse et la sécrétion de facteur pro-inflammatoire comme le TNF α responsable d'une agression inflammatoire directe des neurones. Au cours de la phagocytose, les neutrophiles produisent des enzymes oxydatives et majorent ainsi le stress oxydatif qui conduit au dysfonctionnement neuronal ou à la mort neuronale. Qu'ils soient attachés à l'endothélium ou infiltrés dans le parenchyme, les PNN synthétisent des protéases, dont l'élastase, qui vont dégrader la lame basale et les jonctions serrées des cellules endothéliales. Ceci aggrave la rupture de la barrière hémato-encéphalique qui à l'origine de la formation de l'œdème vasogénique. En plus de participer à l'inflammation, au stress oxydatif et à la dégradation des éléments structurels cellulaires, ils contribuent à l'absence de revascularisation (phénomène de no reflow), conséquence de la dysfonction vasculaire et de l'obstruction mécanique du flux sanguin due à l'accumulation des PNN dans la lumière vasculaire. Les neutrophiles sécrètent, en outre, des facteurs tissulaires qui activent les facteurs de coagulation et favorisent l'accumulation de fibrine et la formation de thrombus dans les capillaires. L'adhésion et l'infiltration des neutrophiles à la surface des vaisseaux ont été

corrélées à la dysfonction endothéliale post-ischémie ainsi qu'à l'altération de la matrice extra cellulaire et des jonctions cellulaires [110].

d. Dysfonction endothéliale, inflammation vasculaire et troubles cognitifs

La dysfonction endothéliale entraîne une modification des échanges entre les éléments constituant l'unité neuro-glio-vasculaire. Les altérations des voies de signalisation du NO, observées au cours de la dysfonction endothéliale, créent un stress oxydatif et un état inflammatoire responsable d'une dysrégulation du débit sanguin cérébral et d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique responsable d'une hypoperfusion cérébrale, qui participe à l'apparition des troubles cognitifs. L'activation des astrocytes par les CE via le VEGF associé à la déposition de fibrinogène dans les jonctions entre les cellules endothéliales sont corrélées au risque de démence [110]. L'ouverture des jonctions facilite le passage des leucocytes dans le parenchyme cérébral et la libération de cytokines, TNF α et IL-1 β , augmente la prolifération des astrocytes. L'activation de la microglie, qui facilite la coordination des réponses inflammatoires entre le cerveau et les cellules immunitaires lors de la réponse inflammatoire, réduit la plasticité synaptique dans le cortex et l'hippocampe et la potentialisation à long terme, conduisant à l'apparition des troubles cognitifs [111]. Lors de la dysfonction endothéliale, la réponse inflammatoire est exagérée et prolongée. Des concentrations cérébrales élevées d'IL-1 β sont corrélées aux troubles cognitifs, en particulier des troubles de la mémoire [111]. Les modifications de la perfusion cérébrale lors de la dysfonction endothéliale entraînent une hypoperfusion cérébrale qui crée des lésions de la substance blanche et est potentialisée par l'activation gliale. Ces lésions ou anomalies de la substance blanche sont corrélées à une altération de la mémoire de travail [112]. Enfin, la conjonction de l'ensemble de ces phénomènes peut conduire à l'apoptose qui participe au déclin cognitif.

OBJECTIF DU TRAVAIL

Prévenir ou atténuer les troubles cognitifs consécutifs à un accident vasculaire cérébral sont un des enjeux majeurs des vingt prochaines années, compte tenu des progrès actuels du traitement de la phase aiguë.

Des travaux antérieurs de l'équipe, menés seuls ou dans le cadre de consortia internationaux auxquels j'ai contribué, ont permis, grâce à des cohortes prospectives (Biostroke et Strokdem) de mieux comprendre les troubles cognitifs survenant après un AVC. Il a été établi l'incidence élevée des troubles cognitifs post AVC, en montrant qu'ils touchent tous les types d'AVC et tous les types d'ethnie. Même un AVC peu sévère expose au développement d'un trouble cognitif chez un patient sur deux [113]. Les antécédents d'AVC et le diabète ont été identifiés comme des facteurs de risque de survenue de trouble cognitifs [114]. Le rôle de l'hippocampe et du cortex entorhinal a été mis en évidence, avec des modifications de structures qui apparaissent très précocement et aboutissent, plusieurs mois plus tard, à une atrophie [95,115]. Ces lésions s'intègrent à une désorganisation plus complexe de la connectivité cérébrale, qui s'aggrave parallèlement au développement des troubles cognitifs au décours de l'AVC [96].

Cependant, les troubles cognitifs peuvent préexister à la survenue de l'AVC, soit en raison d'un processus dégénératif déjà en cours ou à cause de l'existence de lésions vasculaires silencieuses, liées aux facteurs de risque vasculaires ou métaboliques. L'existence d'anomalies vasculaires (microinfarctus, anomalie de la substance blanche, microhémorragies), chez les patients ayant fait un AVC, traduit un état vasculaire pathologique préexistant en lien avec les facteurs de risque. Plus récemment, une analyse de la voie amyloïde dans la cohorte Biostroke a permis de montrer que le peptide le plus modifié chez les patients ayant un trouble cognitif préalable à la survenue d'un AVC était le peptide A β 1-40, suggérant là encore une origine vasculaire [116].

Sur la base de ces résultats, l'hypothèse a été posée que l'existence d'une dysfonction endothéliale pouvait être en cause dans les troubles cognitifs préexistant à l'AVC, car responsable d'anomalies de la micro circulation et du développement de lésions vasculaires cérébrales silencieuses.

L'objectif du travail a donc été d'établir si existait une dysfonction endothéliale chez les patients présentant un trouble cognitif pré existant à un AVC, et si elle était plus fréquemment associée à des facteurs de risque vasculaires ou métaboliques, à la présence de lésions cérébrales

silencieuses, à une atrophie cérébrale globale ou régionale. Des travaux antérieurs de l'équipe, montrant le rôle de l'inflammation vasculaire dans la dysfonction endothéliale associée à une ischémie cérébrale, ont orienté le choix des biomarqueurs analysés dans cette étude [109].

Ce travail s'inscrit dans un vaste projet de recherche clinique, fondée sur l'étude de cohortes de patients (Biostroke et Strokdem), dont j'ai assuré toute la mise en place organisationnelle et logistique (préparation des inclusions, recueil des données, suivi des patients, constitution des collections biologiques, mise en place d'une banque d'images). En termes de données, j'ai réalisé les IQ-code, comme les MoCA ou MMSE. Je me suis chargée, en lien avec la plateforme de data management du CHU de Lille, de la mise en place de la base de données : conception de la base utilisant le logiciel capture system, saisie des données, vérification des incohérences, recherche des données manquantes. J'ai mis en place le système d'évaluation de la fonction endothéliale, qui n'avait jamais été utilisé auparavant dans le service, et fait passer le test à l'ensemble des patients. J'ai participé au choix des biomarqueurs testés, à l'acquisition des kits, même si les analyses ont été faites spécifiquement au sein de l'U1011. J'ai réalisé l'extraction de la base de données, en regroupant l'ensemble des données (cliniques, biologiques, imagerie), qui a permis l'analyse statistique réalisée par le statisticien du CHU (Julien Labreuche) après plusieurs réunions de discussion sur le choix de la méthode et l'analyse des données, que j'ai contribué à mettre en forme.

METHODOLOGIE

La population étudiée est une sous-population issue de la cohorte constituée dans le cadre de l'étude **STROKDEM** (**ST**udy of factors influencing post-st**ROK**e **DE**Mentia). Il s'agit d'une étude prospective financée par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC, enregistrement clinicaltrials.gov : NCT01330160), qui a obtenu les autorisations du Comité de Protections des Personnes Nord-Ouest (CPP) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en date du 17/03/2009 et 24/02/2009 et dont l'objectif est de mettre en évidence les facteurs influençant la survenue d'une démence post-AVC. Après accord de participation obtenu auprès du patient lui-même ou d'un membre de sa famille, les patients étaient inclus dans l'étude pour une durée de 60 mois au cours desquels à intervalle régulier, des évaluations cliniques, biologiques, radiologiques et neuropsychologiques étaient réalisées.

1-Population étudiée

Les patients âgés de plus de 18 ans admis dans l'unité de soins intensifs neuro-vasculaires du Centre Hospitalier Universitaire de Lille avec diagnostic clinique et radiologique d'AVC étaient recrutés dans l'étude. Ils étaient tous indemne de trouble cognitif majeur avec un IQ-Code, réalisé avec un membre de la famille dans un délai inférieur à 48h après le début des signes inférieur à 64.

2-Plan expérimental

Les patients étaient évalués à trois périodes : (i) 72 h après le début des signes, étaient réalisés l'échelle clinique du *National Institute of Health Stroke Scale* NIHSS (**annexe : 1**) qui permettait de préciser la sévérité de l'AVC, des prélèvements sanguins pour le dosage des biomarqueurs, une IRM et une mesure de la fonction endothéliale ; (ii) à la sortie où J7 le handicap fonctionnel était évalué par l'échelle **de Randkin (mRs)** (**annexe : 2**) et les fonctions cognitives par MMSE et MoCA ; (iii) à M6 le patient bénéficiait d'une consultation avec un nouvel examen clinique, radiologique, d'une évaluation cognitive et d'un prélèvement sanguin (*figure14*).

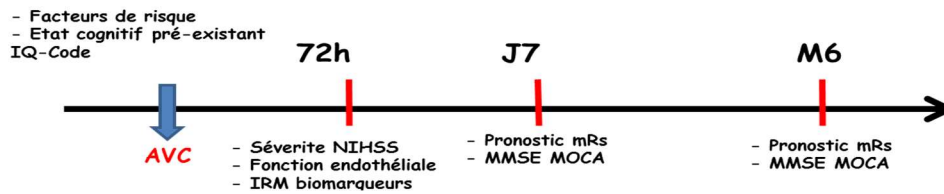


Figure 14 : chronologie des évaluations cliniques, biologiques et radiologiques.

a. Inclusion

Les patients répondants aux critères de sélection et acceptant de participer à l'étude étaient inclus dans l'essai dans un délai inférieur à 72 h après le début des signes de l'AVC.

Après signature du consentement éclairé, étaient recueillis : (i) les données sociodémographiques ; (ii) les antécédents médicaux ; (iii) les facteurs de risque ; (iv) les traitements en cours dans les 15 jours précédents l'AVC ; (v) l'état cognitif préexistant.

Les **données sociodémographiques** enregistrées étaient l'âge et le genre.

Les **facteurs de risque** colligés étaient : **l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, la consommation d'alcool et de tabac.** L'HTA était définie par la prise d'un traitement hypertenseur ou la mesure de deux pressions artérielles supérieures ou égales à 140/90 mm Hg (130/80 mm Hg pour les patients diabétiques). Le diabète était caractérisé par la prise d'un traitement antidiabétique ou la constatation de trois glycémies à jeun supérieures ou égales à 1.20 g/L. La dyslipidémie était déterminée par la présence d'une hypercholestérolémie (LDL-cholestérol $\geq 1,5$ g /L ou HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/L à jeun ou la prise d'un traitement hypolipémiant) et /ou une hypertriglycéridémie à jeun supérieure à 1.5 g/L. Le tabagisme était considéré comme actif lors une consommation de plus de dix cigarettes par jour ou d'un arrêt total de la consommation depuis moins de trois ans. La consommation **d'alcool** était considérée comme excessive à partir d'une absorption supérieure à 300 g d'alcool par semaine. **La pratique d'une activité physique (annexe : 3)**, était évaluée auprès du patient à l'aide d'un questionnaire déclaratif [117], précisant : la durée par semaine (moins de deux heures, entre deux et cinq heures, plus de cinq heures) et l'intensité (légère, modérée, intense) de cette activité.

Les **antécédents médicaux** précisés étaient : les antécédents d'AVC ischémique, hémorragique ou AIT, de pathologie coronarienne, d'insuffisance cardiaque, de syndrome d'apnée du sommeil.

Les **traitements médicamenteux** d'intérêt et pris dans les 15 jours précédant l'accident étaient relevés : les statines, les antihypertenseurs (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste de l'angiotensine (ARB), bêtabloquants, inhibiteurs calciques et antihypertenseurs d'action centrale), les hypoglycémiant oraux et injectables et dérivés nitrés.

b. Evaluation à 72h

Soixante-douze heures après le début des signes étaient mesurées : la sévérité de l'AVC à l'aide de l'échelle du **NIHSS** et la mesure de la fonction endothéliale à l'aide de l'EndoPAT, (Itamar Medical[®], Caesarea, Israël) [118,119].

Un prélèvement sanguin était réalisé et transmis : (i) au laboratoire centralisé du CHU de Lille pour le dosage de la glycémie, du cholestérol total, HDL-C, LDL-C, des triglycérides, de l'homocystéine, de la CRP-US et des leucocytes, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles ; (ii) au centre de ressources biologiques (CRB/CIC 1043) du CHU pour l'étude des biomarqueurs plasmatiques d'atteinte endothéliale où les échantillons de plasma EDTA dans un délai de quatre heures après le prélèvement étaient centrifugés à 1500g pendant 15 mn à une température + 4 °C puis aliquotés par 500µl en tubes Eppendorf de 0.6 ml et enfin congelés à -80°C avant analyse.

Les patients bénéficiaient d'une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** 3 Tesla Philips (Achieva, Philips, Pays- Bas) comportant les séquences suivantes : volume T1, T2, flair, diffusion, écho de gradient T2*, T1 post injection (selon les recommandations de De Guio et al) [120].

c. Evaluation à 7 jours

Une nouvelle évaluation clinique était réalisée 7 jours après l'accident ou à la sortie : le déficit neurologique était évalué par le **NIHSS**, le pronostic fonctionnel avec le score du **mRs**. Les événements intercurrents étaient relevés : la mortalité, la récurrence d'AIT et d'AVC ischémique ou hémorragique. Un test d'exploration globale des fonctions cognitives était réalisé avec le

MMSE et le MoCA. Le bilan pharmacologique collectait l'ensemble des traitements administrés jusqu'à la sortie.

d. Evaluation à 6 mois

Six mois après l'AVC, les patients bénéficiaient d'une consultation neurologique au cours de laquelle étaient réalisés : (i) **une évaluation clinique** avec la mesure du handicap fonctionnel par le **mRS**, le relevé des événements intercurrents, la codification des causes de l'AVC selon les critères TOAST avec l'ensemble du bilan paraclinique post-AVC ; (ii) **une évaluation neuropsychologique** réalisée par un neuropsychologue comprenant une batterie de tests, selon les recommandations de Hachinski et al, 2006. [56] ; (iii) **un prélèvement sanguin**, identique à celui réalisé à l'inclusion ainsi qu'une **IRM**.

A l'issue de cette visite à 6 mois, l'ensemble des résultats des différentes évaluations étaient examinés lors de réunions de concertation organisées en présence d'un neurologue vasculaire, d'un neurologue spécialisé dans le suivi des troubles cognitifs et d'un neuropsychologue. Les domaines suivants : mémoire, langage, praxies, gnosies, visuo-construction, attention et fonctions exécutives étaient renseignées comme déficitaires ou non permettant de préciser et caractériser l'existence d'un trouble cognitif ou d'une démence en fonction du résultat à l'échelle IADL.

Associées à ces tests neuropsychologiques, les symptômes de dépression étaient relevés avec l'**Epidemiological Studies Depression scale (CES-D) (annexe 4)**. Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation de 20 items, avec un score total qui s'étend de 0 à 60. Pour chaque question, les patients devaient estimer la fréquence des symptômes dépressifs sur une échelle en quatre points de « jamais ou très rarement » à « fréquemment ou tout le temps », la mesure portant sur la semaine précédente. Cette échelle a été traduite et validée en français [121]. La dépression était définie par un score de 17 ou plus pour les hommes et de 23 ou plus pour les femmes [122]. L'anxiété était évaluée à l'aide de l'**Hamilton anxiety scale (HAMA) (annexe 5)** dont le score s'étend de 0 à 56. Un score de 6 ou plus était défini comme une anxiété modérée à sévère [123,124].

Les IRMs réalisées à 72 H et 6 mois après l'accident étaient relues par un neuroradiologue en aveugle des données cliniques afin de caractériser : les lésions ischémiques ou hémorragiques,

(taille, localisation), l'atrophie cérébrale (taille des ventricules, atrophie du lobe médio-temporal, score d'atrophie), les anomalies de la substance blanche (score de FAZEKAS), les lacunes et les microbleeds.

3-Mesure de la fonction endothéliale

La mesure de la fonction endothéliale était réalisée à l'aide de l'EndoPAT 2000 (Itamar Medical[®], Caesarea, Israël, *Figure 15*). Il s'agit d'un appareil de mesure non invasive par pléthysmographie digitale de la fonction endothéliale. L'appareil est composé de deux sondes digitales munies d'un système de gonflage et reliées à l'appareil de mesure qui enregistre les variations de flux.

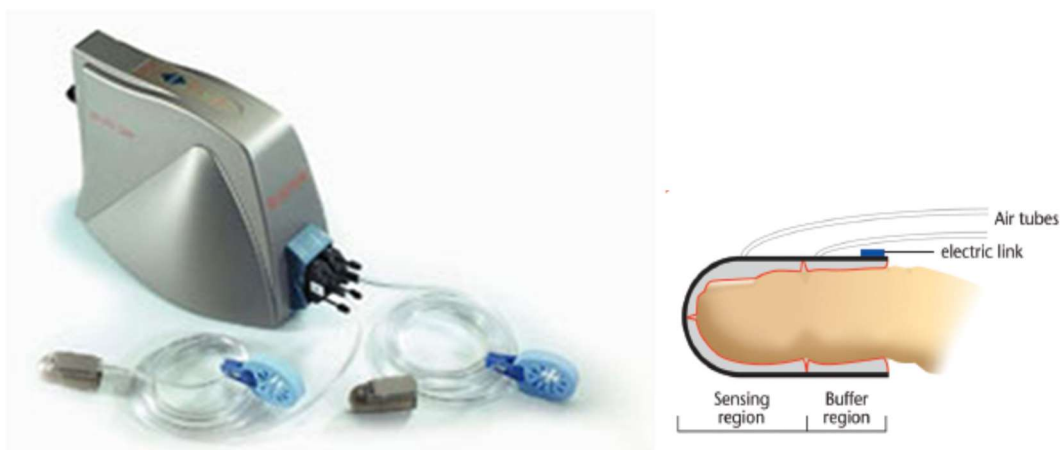


Figure 15 : EndoPath 2000, Itamar Medical[®] (<https://www.itamar-medical.com>).

Ce système consiste à mesurer l'amplitude du flux sanguin au niveau de capteurs digitaux, coques rigides remplies d'air à une pression proche de la pression artérielle de 10 mmHg, d'abord au repos puis après la réalisation d'une réaction d'hyperémie.

Avant la réalisation de l'examen, l'opérateur (i) recueille le poids et la taille du patient ; (ii) mesure la pression artérielle au repos au bras non parétique ou non dominant ; (iii) s'assure que le patient est à jeun depuis au moins 4 heures et qu'il n'a ni fumé ni absorbé de la caféine ou des traitements susceptibles de modifier le tonus vasculaire ; (iv) fait retirer les bijoux, montres et les vêtements trop serrés. Le patient est ensuite installé dans une pièce calme à une température ambiante inférieure à 25°C en position couchée ou assise (**Figure 16**). On demande à ce qu'il reste aussi calme que possible sans bouger ni parler pendant toute la durée de l'examen

c'est-à-dire 20 minutes. Après vérification de l'état des ongles et de la peau des deux index, les deux coques sont mises en place et raccordées aux embouts. Le brassard du tensiomètre est alors installé sans être gonflé au bras non parétique ou non dominant.



Figure 16: Installation du patient pour la réalisation de l'examen (<https://www.itamar-medical.com>).

L'enregistrement, d'une durée totale de 15 minutes, se décompose en trois phases de durée égale. Le flux sanguin est dans un premier temps enregistré en continu pendant une période de repos de 5 minutes. Puis, une occlusion de l'artère brachiale, à l'aide d'un manomètre gonflé à une pression de plus de 60 mmHg au-dessus de pression artérielle diastolique initialement mesurée, est réalisée au bras étudié, l'autre bras joue le rôle de contrôle. L'enregistrement est poursuivi pendant 5 minutes. Le tensiomètre est ensuite dégonflé, commence alors la troisième phase d'enregistrement : phase de post-occlusion où on observe une augmentation du flux, par rapport au côté controlatéral (*Figure 17*).

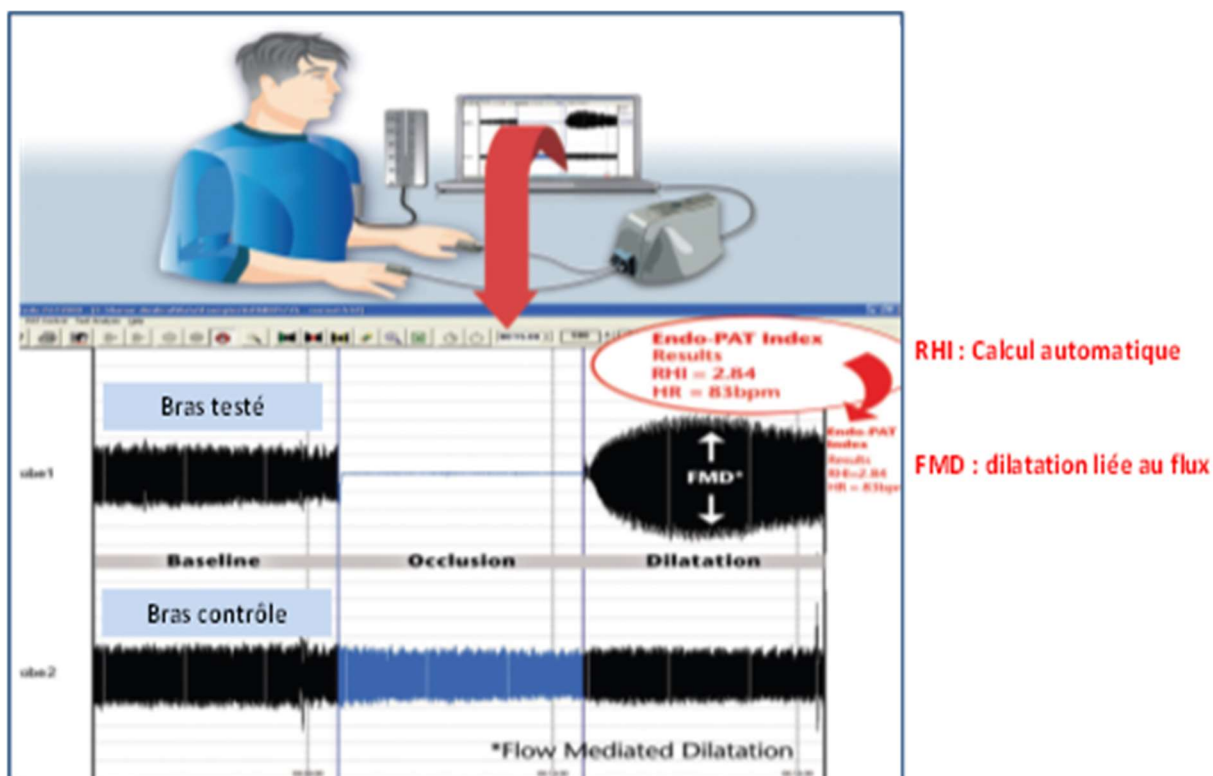


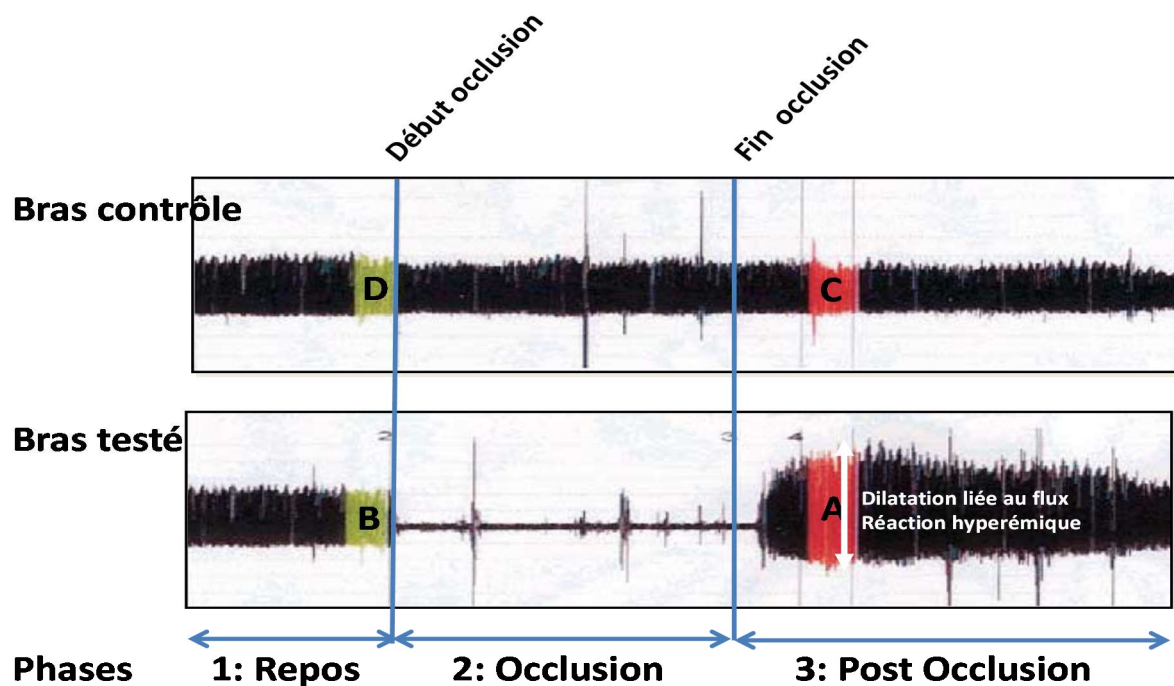
Figure 17 : Principe de la mesure de l'EndoPath. (<https://www.itamar-medical.com>)

Calcul de l'index

L'EndoPath mesure la pression artérielle périphérique (PAT) selon le principe de la tonométrie. Le signal enregistré est transmis à un logiciel fourni avec l'appareil (software version 3.1.2) où la comparaison du flux du côté ipsi-et controlatéral permet de calculer un **index de réactivité hyperémique (RHI)** reflet de fonction endothéliale. Cet index, calculé de manière automatique par le logiciel, correspond au ratio de la moyenne du **RH-PAT** sur une période de 1 minute commençant 1,5 minutes après le dégonflement du brassard et le niveau de base pris sur le bras controlatéral (*Figure 17*). Contrairement à la technique de mesure de la dilatation liée au flux par échographie, l'utilisation de l'Endopath n'est pas opérateur dépendant et ne nécessite pas de formation ni d'apprentissage autre que celle effectuée par le constructeur [125,126].

Pendant la phase de repos, le flux est identique au bras testé et au bras contrôle (*Figure 18*). L'occlusion ensuite réalisée sur le bras testé se traduit par une absence de flux alors que le flux du bras contrôle est identique à la phase de repos. **Chez le sujet sain**, à la levée de l'occlusion,

on observe une reprise et une augmentation de l'amplitude du flux sanguin du bras testé correspondant à la réaction hyperémique alors qu'il n'y a aucune modification du flux du bras contrôlé.



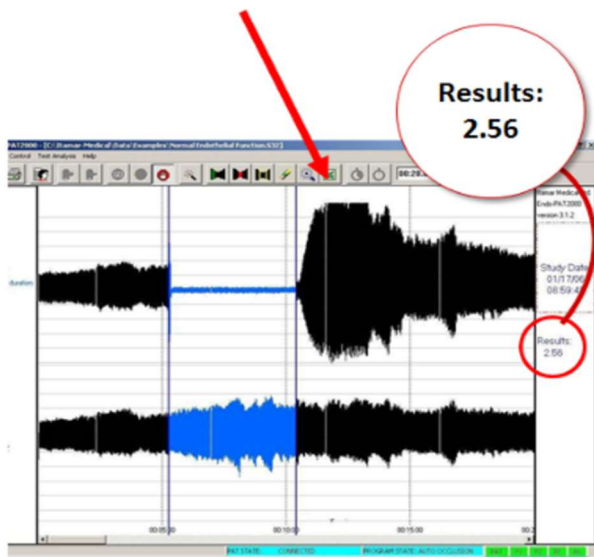
- A : amplitude moyenne du PAT entre 90 s -150 s post occlusion du bras testé
- B : amplitude moyenne du PAT de la période de repos du bras testé
- C : amplitude moyenne du PAT entre 90 s-150 s post occlusion du bras contrôlé
- D : amplitude moyenne du PAT de la période de repos du bras contrôlé

$$RHI = \frac{A}{B} / \frac{C}{D}$$

Figure 18 : Tracé d'enregistrement de l'examen réalisé avec l'Endopath chez un sujet sain. D 'après Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. J T. Kuvin et al. Am Heart J. 2003 Jul;146(1):168-74.

Alors que chez le sujet sain, l'amplitude du flux au bras testé augmente rapidement dès la levée de l'occlusion, chez le sujet présentant une dysfonction endothéliale la réponse à la levée de l'occlusion est plus faible (*Figure 19*).

Normal Endothelial Function



Endothelial Dysfunction

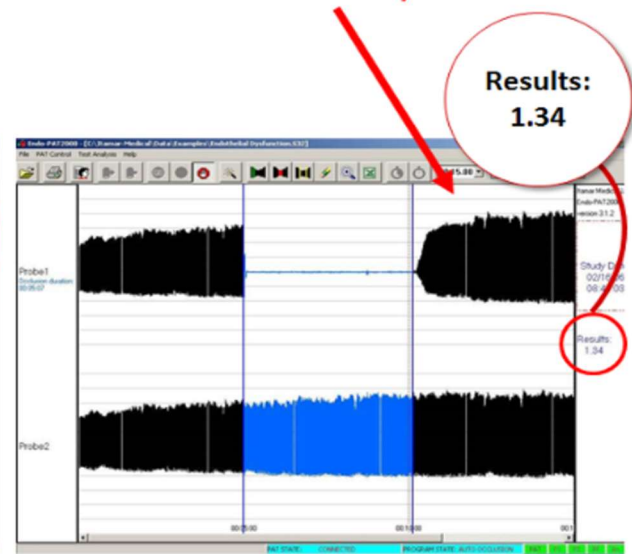


Figure 19 : Exemple de résultats obtenus lors de la réalisation d'une mesure avec le système de tonométrie digitale chez un sujet normal et chez un sujet présentant une dysfonction endothéliale. (<https://www.itamar-medical.com>).

A la fin de l'examen, le RHI est calculé par le logiciel et **un index inférieur ou égal à 1,67** est considéré comme anormal et traduit une dysfonction endothéliale.

4- Les marqueurs biologiques

Le nombre de polynucléaires neutrophiles était déterminé par la numération formule sanguine. L'homocystéine était dosée par HPLC-spectrométrie de masse.

Les biomarqueurs plasmatiques d'interaction entre l'endothélium et les polynucléaires neutrophiles (**tableau III**) ont été analysés sur des échantillons de plasma EDTA avec le **BIO-PLEX® MAGPIX™** (BIO-RAD) (collaboration A. Muhr.Tailleux, U1011) équipé de la technologie **LUMINEX Xmap** (Luminex corporation Austin, USA) (**figure 21**).

BIOMARQUEURS VASCULAIRES	
Facteurs neuronaux	Brain- Derived Neurotrophic Factor : BDNF Calcium-binding protein B : S100B
Protéines d'adhésion	E-selectine Intercellular adhesion molecule-1 : ICAM-1 Neural cell molecule adhesion : NCAM Vascular cell molecule adhesion-1 : VCAM-1
Cytokines	Monocyte Chemo-attractant Protéine-1 : MCP-1 Macrophage inflammatory protéine 1 alpha : MIP 1a Macrophage inflammatory protéine 1 beta : MIP 1b
Marqueurs neutrophiles	Myéloperoxydase : MPO Granulocyte-Colony Stimulating Factor : G-CSF

Tableau III : Les biomarqueurs plasmatiques d'atteinte endothéliale.

Cette technologie qui permet la réalisation simultanée de multiples analyses dans de faible volume d'échantillon (<math> < 50 \mu\text{l}</math>), combine la méthode de cytométrie en flux à deux lasers (analyseur MagPix) et l'utilisation de microbilles magnétiques de 5.6 μm de diamètre contenant un mélange de deux fluorochromes dont le ratio est parfaitement connu et défini pour chaque type de billes. Il existe ainsi un panel de 50 microbilles différentes suivant le mélange de fluorochromes réalisé. L'analyseur MagPixTM peut quantifier simultanément 50 paramètres dans le même puits avec un faible volume d'échantillon. Piloté par un ordinateur, il permet de détecter 50 réactions détectations différentes simultanément dans 96 échantillons. Ces microbilles de polystyrènes servent de support solide à différentes molécules se liant de façon covalente à des anticorps de capture ou antigènes purifiés.



Figure 20 : la technologie LUMINEX (<https://www.bio-rad.com>)

Dans une seconde étape, la molécule marquée par un fluorochrome est ajoutée, et reconnaît spécifiquement les produits piégés sur les billes (méthode ELISA sandwich)

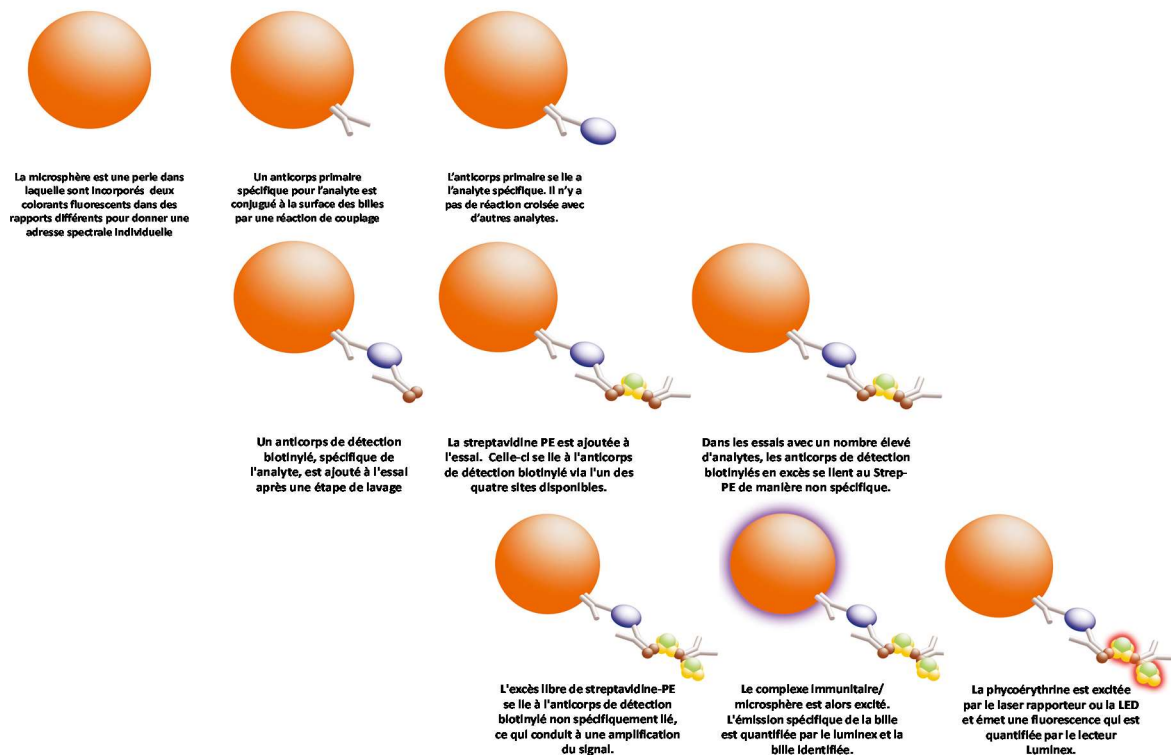
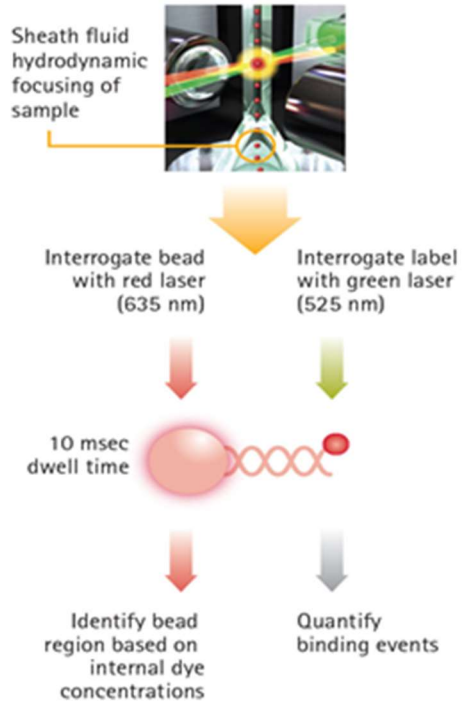


Figure 21 : XMAP[®] technology assay construction (<https://www.merckmillipore.com>)

L'analyse se fait à l'aide d'un lecteur muni de deux LED une rouge (635 nm) et une verte (511 nm), et d'un capteur, à technologie charge-coupled device (CCD) muni d'une caméra numérique. L'échantillon est prélevé dans la plaque de 96 puits par l'intermédiaire d'une sonde amovible. La LED rouge excite les fluorochromes incorporés aux billes de polystyrènes émettant dans le rouge et l'infrarouge et permet l'identification précise de chaque bille. La LED verte quantifie la phycoerythrine couplée au facteur dosé. A l'aide d'un aimant, le système MagPix immobilise les microsphères et effectue des captures d'image. Lecture et acquisition des données sont automatisées et réalisées simultanément à l'aide du logiciel Xponent version 4.2 développé par la société LUMINEX.

Flow cytometry-based analysis



LED-based analysis

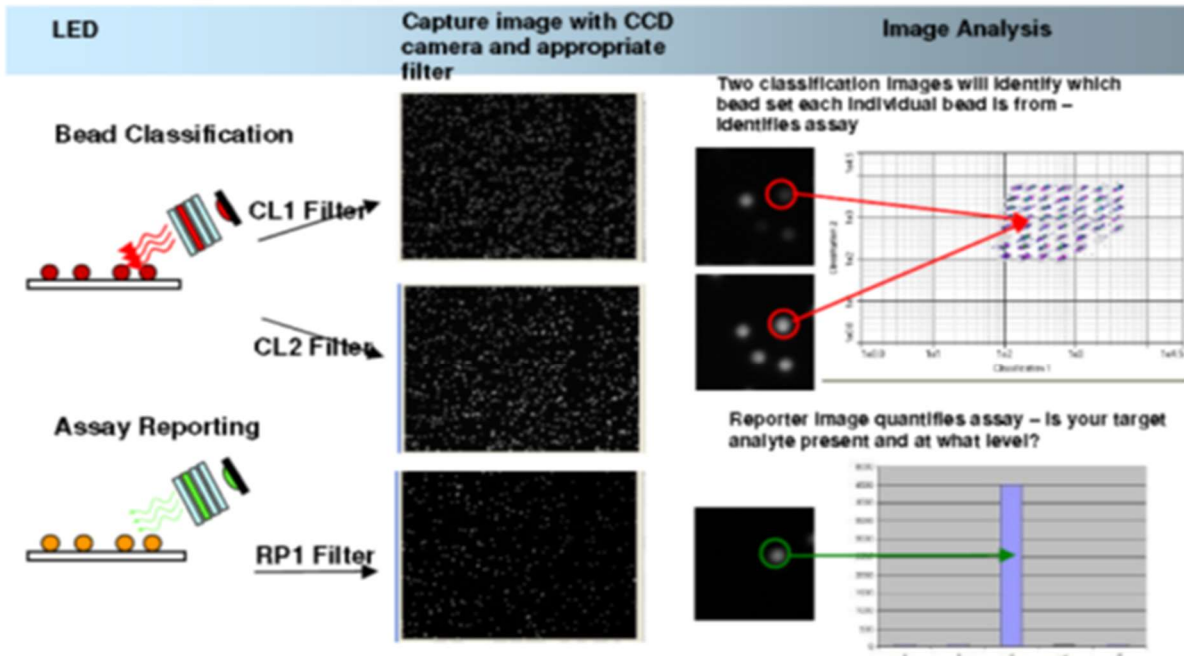
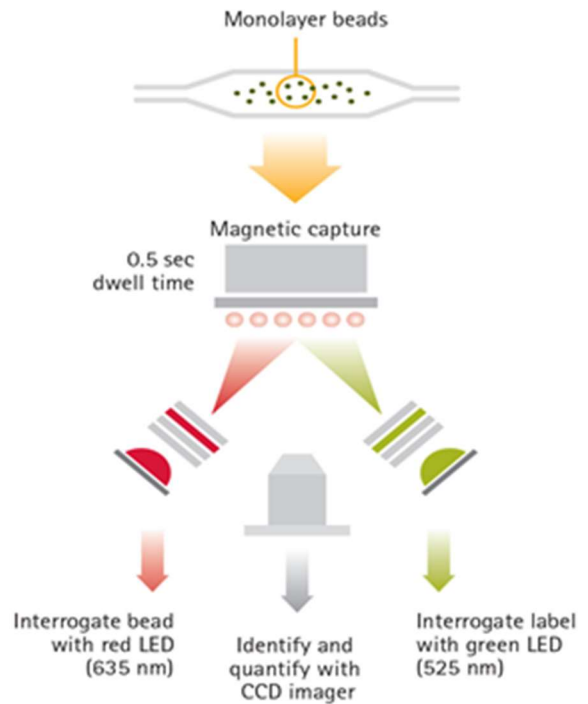


Figure 22 : Principe du système BIO-PLEX® MAGPIX™ (<https://www.merckmillipore.com>)

5-Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm la déviation standard, les variables qualitatives en nombre et pourcentage. Les variables continues ont été analysées en utilisant un test de Student pour les variables normales ou un test de Mann Whitney pour les valeurs ne vérifiant pas la normalité (volume de l'hippocampe). Les pourcentages ont été analysés avec un test de Chi-2. $p < 0.005$ étant considéré comme représentant une significativité statistique.

RESULTATS

1-Description de la population.

Au total, 86 patients ont été inclus dans l'étude (52 hommes et 34 femmes, âge moyen 63.5 ± 11.5 ans, âge compris entre 29-85). En termes de facteurs de risque, 54,7% des patients étaient hypertendus, 17% étaient diabétiques, 46,5% présentaient une hypercholestérolémie, 22% étaient fumeurs et 12% consommateurs d'alcool de manière régulière et excessive. Avant l'AVC, 47 patients (54.7%) prenaient un traitement antihypertenseur, 28 (32.6%) des statines et 11 (12.8%) suivaient un traitement antidiabétique. Parmi les antihypertenseurs prescrits, 16 patients prenaient un IEC, 20 un ARBs, 5 un inhibiteur calcique et 3 un antihypertenseur d'action centrale. 54 patients (62%) déclaraient pratiquer une activité physique régulière de légère à modérée. Seuls 9 patients (11%) avaient un antécédent d'accident ischémique constitué alors que 5 (6%) un antécédent d'accident ischémique transitoire.

2-Etude de la fonction endothéliale.

Le RHI moyen dans la population était de $1.84 (\pm 0.67)$. Cette population se divisait en deux sous-groupes selon le critère de normalité du RHI, 53 patients avaient un RHI normal (>1.67) avec une moyenne de $2.21 (\pm 0.53)$ et 33 avaient un RHI anormal (≤ 1.67) avec une moyenne (1.23 ± 0.5).

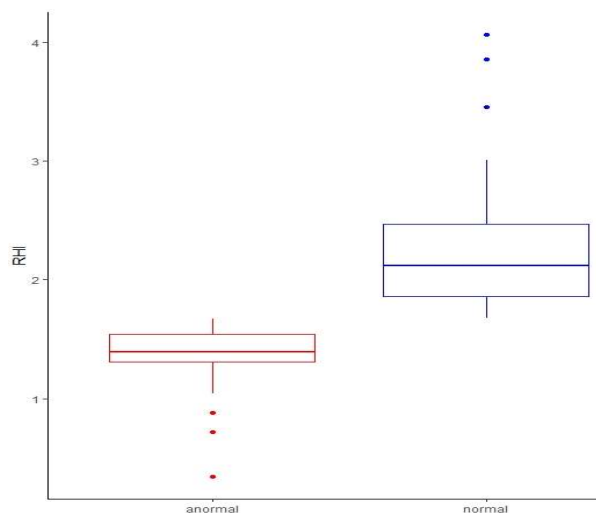


Figure 23 : Distribution des valeurs de RHI chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale

3- Facteurs démographiques et fonction endothéliale

Les patients avec un RHI anormal étaient significativement plus âgés que ceux présentant un RHI normal (69.7 ± 9.9 vs 59.6 ± 10.8 ; $p < 0,001$). En revanche, le genre n'avait aucune influence sur la valeur du RHI.

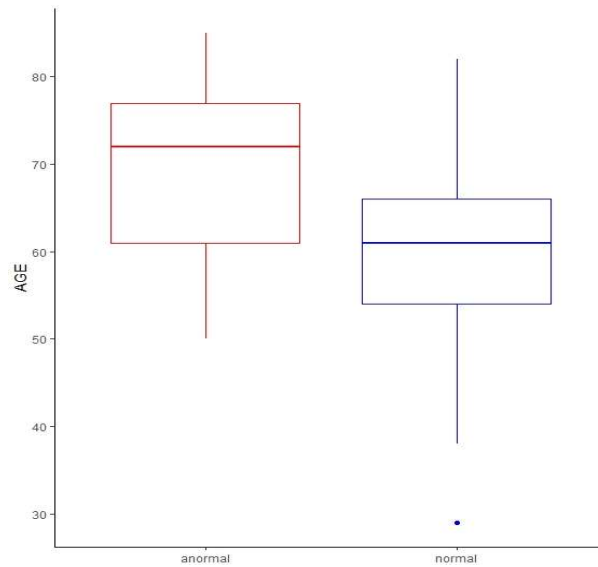


Figure 24 : Distribution de l'âge des patients avec ou sans dysfonction endothéliale

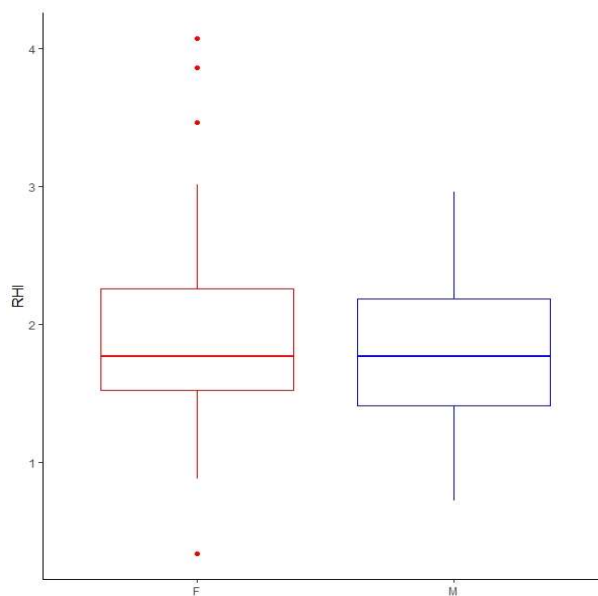


Figure 25 : Valeur du RHI en fonction du genre

4- Facteurs de risque et fonction endothéliale.

Seule l'hypertension artérielle était associée à des valeurs anormales de RHI ; puisque 69.7% des patients hypertendus présentaient une dysfonction endothéliale alors que la fonction endothéliale n'était altérée que chez 45.3% des patients non hypertendus ($p=0.027$, **tableau IV**). Ni le diabète ni l'hypercholestérolémie n'étaient associés de manière significative à une anomalie de la fonction endothéliale. Il en était de même pour la pratique d'une activité physique, d'une consommation excessive d'alcool ou d'un tabagisme actif. Parmi les 9 patients ayant un antécédent d'AVC, 7 d'entre eux avaient une valeur anormale du RHI (21.2% vs 3.7% ; $p=0.02$).

5- Traitements pharmacologiques et fonction endothéliale.

Les patients qui suivaient un traitement antihypertenseur avant l'AVC présentent des valeurs anormales du RHI (69.7% vs 45.3% ; $p<0,027$), alors que la prise d'un traitement antidiabétique oral ou d'un traitement hypolipémiant n'était pas associée à une dysfonction endothéliale (**Tableau IV**).

Tableau IV : Caractéristiques de la population de l'étude à l'inclusion.

	Total	RHI		p
		Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
No. (%) of patients	86	53 (61.6)	33 (38.4)	
Age (années) Moyenne ± SD	63.5 ± 11.5	59.6 ± 10.8	69.7 ± 9.9	<0.0001
Genre, male, n (%)	52 (60.5)	33 (62.3)	19 (57.6)	0.67
Facteurs de risque vasculaire, n (%)				
HTA	47 (54.7)	24 (45.3)	23 (69.7)	0.027
Diabète	15 (17.4)	8 (15.1)	7 (21.2)	0.47
Hypercholestérolémie	40 (46.5)	23 (43.4)	17 (51.5)	0.46
Tabac	19 (22.1)	10 (18.9)	9 (27.3)	0.36
Alcool	10 (11.6)	5(9.5)	5(15.2)	0.49
Activité physique	54 (62.8)	34 (64.2)	20 (60.6)	0.74
Antécédent d'AVC	9 (10.4)	2 (3.77)	7 (21.2)	0.024
Traitements, n (%)				
Antihypertenseurs	47 (54.7)	24 (45.3)	23 (69.7)	0.027
Antidiabétique oraux	11 (12.8)	6 (11.3)	5 (15.2)	0.74
Statines	28 (32.6)	14 (26.4)	14 (42.4)	0.12

SD: derivation standard

6-fonction endothéliale et sévérité de l'AVC.

A 72h, le score médian du NIHSS était plus bas chez les patients présentant un RHI normal (1 ; [0-2]) que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale (2 ; [0-3]), mais cette différence restait non significative. Chez les patients présentant un RHI normal, 29 patients (54.7%) avaient un NIHSS supérieur ou égal à un et 24 (45.3%) un NIHSS à zéro, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale 20 patients (60.6%) avaient un NIHSS supérieur ou égal à 1 et 13 patients (39.4%) aucun déficit neurologique.

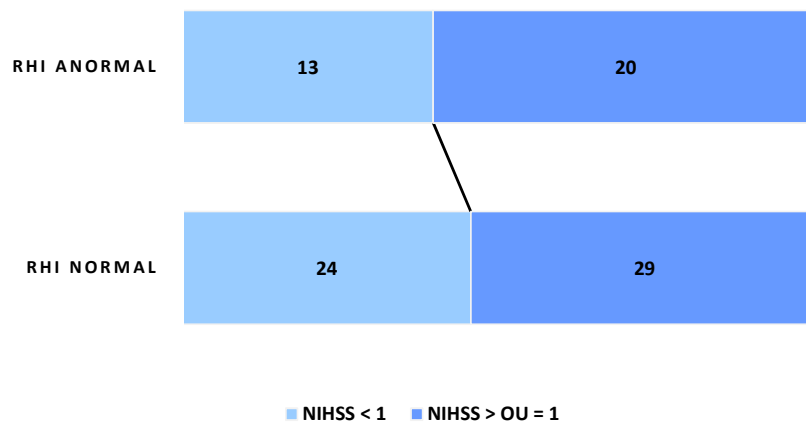


Figure 26 : Score du NIHSS à 72h des patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

A J7, le score de Rankin était inférieur ou égal à 2 pour 72 patients (83.6%) alors que 14 patients présentaient un mRs supérieur à 2. Chez les patients ayant une fonction endothéliale normale, 44 patients (83.2%) avaient un score inférieur ou égal à 2 et 9 patients (16.9%) un score supérieur à 2, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale, 28 (84.8%) d'entre eux avaient à J7 un mRs inférieur ou égal à 2 et 5 patients (15.1%) présentaient un mRS supérieur à 2 ($p=0.8$) sans différence significative entre les groupes.

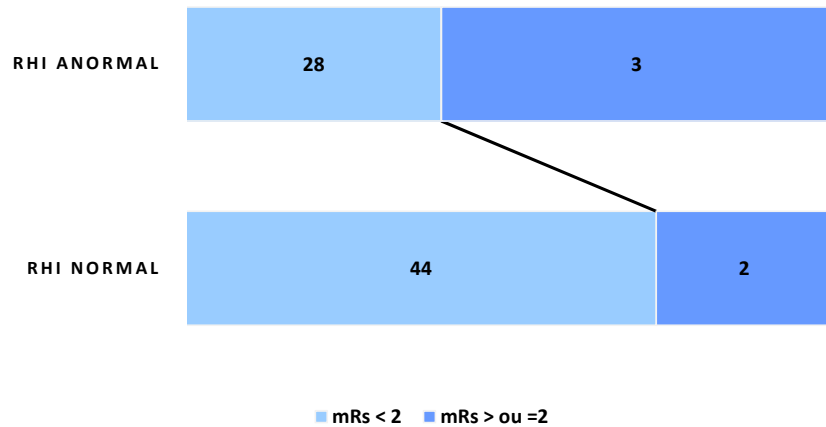


Figure 27 : Score de Randkin à J7 chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

7-fonction endothéliale et étiologie.

Il n'existait pas de différence significative pour la répartition des étiologies de l'AVC chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale. La répartition était similaire entre les deux groupes pour les différentes étiologies de la classification TOAST : athérosclérose (ATS) ; cause cardio-embolique (CE) ; lacune ; autre cause certaine ; étiologie indéterminée.

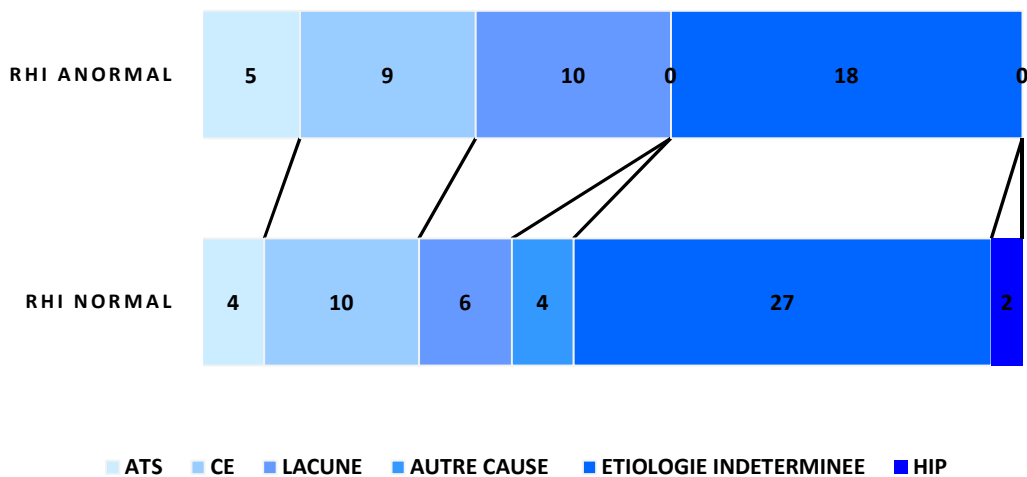


Figure 28 : Répartition des étiologies chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

8-Fonction endothéliale et fonctions cognitives

L'IQ-Code était anormal chez 33 patients (38.4%) et normal pour 53 patients (61.6%). Parmi les patients ayant une altération des fonctions cognitives avant l'AVC, 18 d'entre eux (54.5%) présentaient un RHI anormal, et 15 un RHI normal ($p=0.0016$).

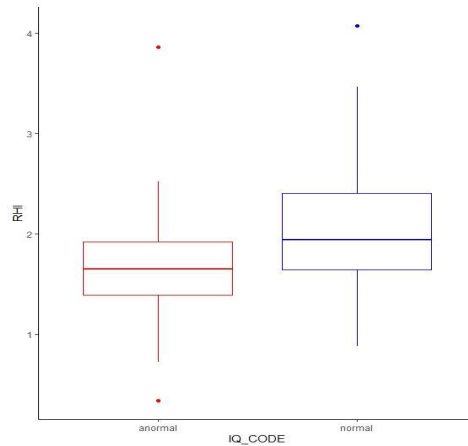


Figure 29 : distribution du RHI chez les patients avec un IQ-Code normal ou anormal

Parmi les patients ayant une fonction endothéliale normale, 71.7% des patients avaient un IQ-Code normal et 28.3% un IQ-Code anormal, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale, 54.5% avaient un IQ-Code anormal et 45.5% avaient un IQ-Code normal. Le RHI médian était significativement ($p=0.05$) plus bas chez les patients ayant un IQ-Code normal (48 ; [48-49]) que chez les patients ayant un IQ-Code anormal (49 ; [48-50])

Le MMSE et MoCA étaient évalués à J7 (**tableau V**). Le score à l'échelle MMSE à J7 était significativement ($p=0.04$) plus bas chez les patients ayant une dysfonction endothéliale (28 ; [25.5-29]) que chez ceux avec une fonction endothéliale normale (29 ; [27-30]). Le score à l'échelle MoCA était également plus bas mais de manière non significative.

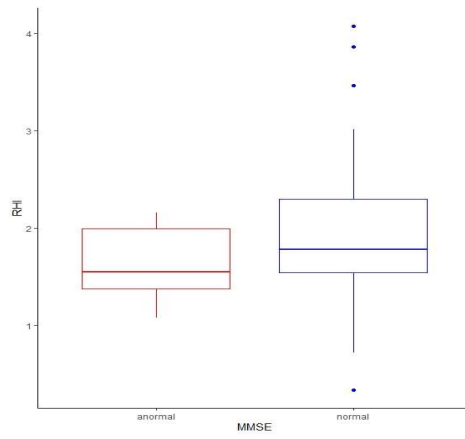


Figure 30 : distribution du RHI chez les patients avec un MMSE normal ou anormal à J7

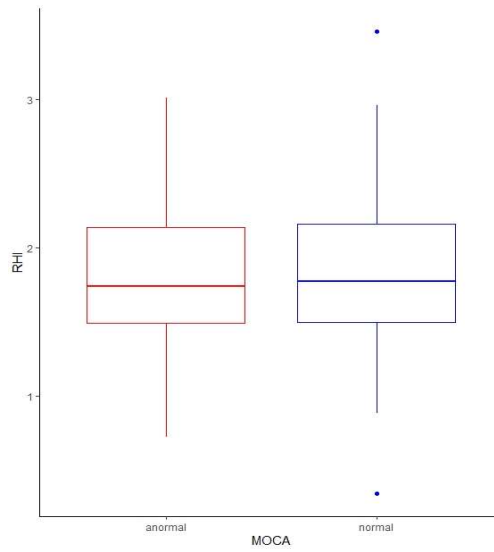


Figure 31 : distribution du RHI chez les patients avec un MOCA normal ou anormal à J7

Table V : Caractéristiques cliniques et cognitives de la population de l'étude.

	Total	RHI		p
		Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
Caractéristiques cliniques				
NIHSS 72H Moyenne ± SD	1.51±2.07	1.16±1.54	2.06±2.65	0.15
mRs > 2 J7, n (%)	14 (16.2)	9 (16.9)	5 (15.1)	0.82
Fonctions cognitives				
IQ-Code >48 H72, n (%)	33	15(28.3)	18 (54.5)	0.01
MMSE <24 J7, n (%)	11(13)	5 (9.62)	6 (18.7)	0.31
MOCA <26 J7, n (%)	26(31.7)	13 (25.5)	13(42)	0.12

SD: derivation standard

9-Fonction endothéliale et lésions silencieuses

a. Substance blanche

La médiane du score total de Fazekas était significativement plus élevée chez les patients ayant une dysfonction endothéliale (2.5 ; [2.0-3.5] p= 0.008) que chez les patients ayant un RHI normal (2 ; [1-3]) (**tableau VI**). Chez les patients ayant une fonction endothéliale normale, 41 (89.4%) avaient un score de Fazekas périventriculaire supérieur ou égal à un et 10 (19.6%) un score à zéro, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale 29 patients (90.6%) avaient un score supérieur ou égal à un et 3 un score à zéro, avec une différence non significative. Chez les patients ayant une fonction endothéliale normale, 34 (66.7%) avaient un score de Fazekas sous cortical supérieur ou égal à un et 17 (33.3%) un score à zéro, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale 28 (87.5%) avaient un score supérieur ou égal à un et 4 (12.5%) un score à zéro (p=0.003).

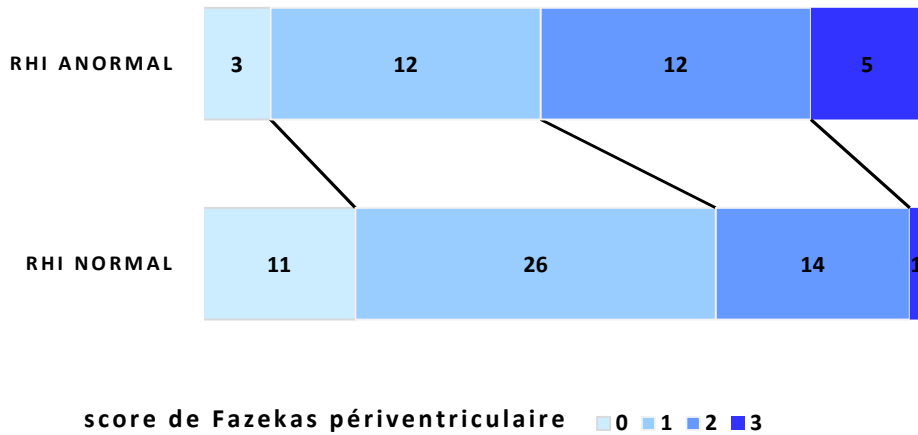


Figure 32 : Score de Fazekas périventriculaire chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

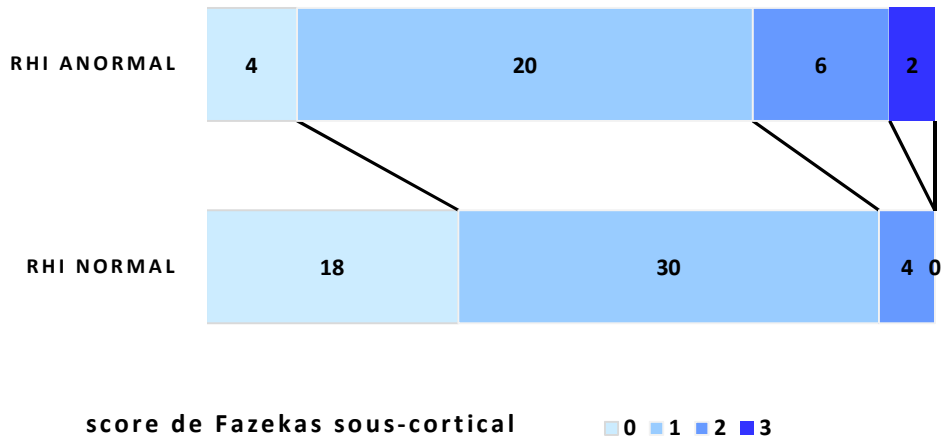


Figure 33 : Score de Fazekas sous-cortical chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

b. Infarctus lacunaires

Des lacunes étaient mises en évidence sur l'IRM de 72h chez 21 patients (25%) alors que 63 patients (75%) étaient indemnes de lésions. Chez les patients ayant un RHI normal, 11 patients (21.2%) présentaient des lacunes et 41 patients (78.8%) n'avaient aucun infarctus lacunaire, alors que chez les patients ayant une dysfonction endothéliale 10 (31.2%) d'entre eux présentaient ce type de lésions avec cependant une différence qui restait non significative.

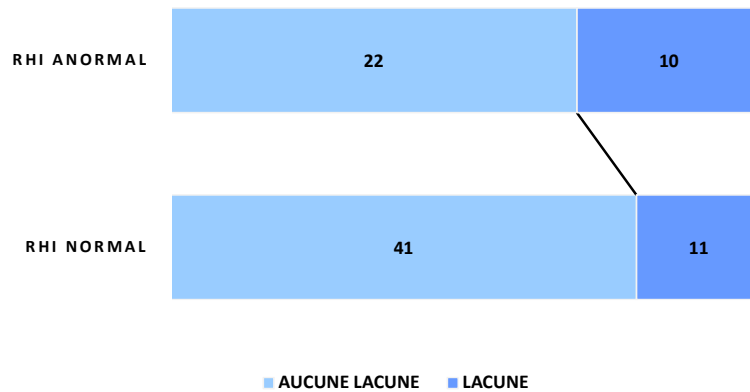


Figure 34 : Fréquence des lacunes chez les patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

c. Etat criblé

Un état criblé était observé chez 13 patients dont 5 patients (9.8%) avaient un RHI normal tandis que 8 patients (25%) avaient un RHI anormal ($p=0.064$).

10-Fonction endothéliale et atrophie cérébrale

Sur l'IRM réalisée à 72h, une atrophie cérébrale était détectée chez 68 patients (82%) et était absente chez 15 patients (18%). Parmi les patients ayant un RHI anormal, seul 1 patient avait un score d'atrophie à zéro. L'atrophie était significativement ($p=0.005$) plus sévère chez les patients ayant un RHI anormal : 15 (46.9%) patients avaient un score supérieur ou égal à 2 pour 9 (17.6%) patients dans le groupe RHI normal.

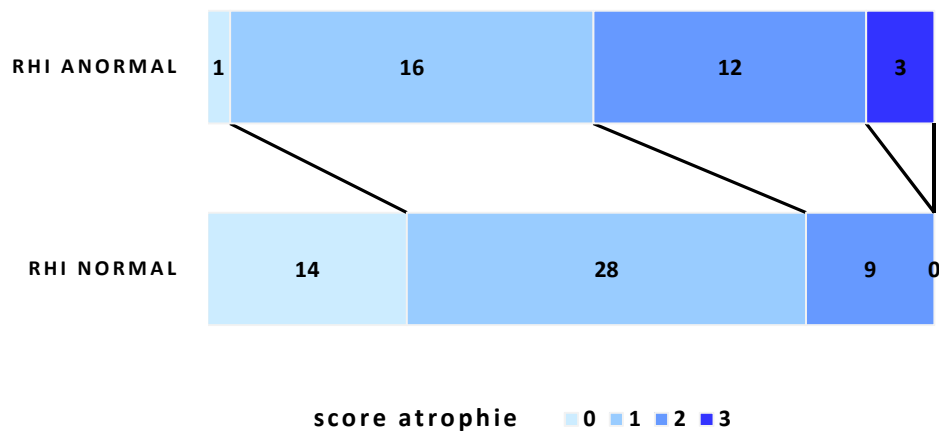


Figure 35 : Scores d'atrophie des patients avec ou sans dysfonction endothéliale.

11-Fonction endothéliale et volume de l'hippocampe.

A 72h, le volume moyen de l'hippocampe droit était significativement plus bas chez les patients présentant un RHI anormal (3385.5 ± 460) que chez les patients ayant une fonction endothéliale normale (3472 ± 379.5) (**tableau VII**). Le volume moyen de l'hippocampe gauche était aussi plus bas chez les patients présentant un RHI anormal ($3.220.3 \pm 478$) que chez les patients ayant une fonction endothéliale normale (3397 ± 418.1) avec une différence qui restait non significative.

Tableau VI : Caractéristiques des lésions IRM à l'inclusion.

	RHI		p
	Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
Total FAZEKAS score, median (IQR)	2 (1-3)	2.5 (2.0-3.5)	0.008
Lésions périventriculaires, n (%)			
0	10 (19.6)	3 (9.4)	0.015
1	26 (51.0)	12 (37.5)	
2	14 (27.4)	12 (37.5)	
3	1 (2.0)	5 (15.6)	
Lésions sous-corticales, n (%)			
0	17 (33.3)	4 (12.5)	0.007
1	30 (58.8)	20 (62.5)	
2	4 (7.8)	6 (18.8)	
3	0 (0.0)	2 (6.3)	
Score d'atrophie score, n (%)			
0	14 (27.5)	1 (3.1)	<0.001
1	28 (54.9)	16 (50.0)	
2	9 (17.6)	12 (37.5)	
3	0 (0.0)	3 (9.4)	
Lacunes, n (%)	11 (21.2)	10 (31.3)	0.30
Etat criblé, n (%)	5 (9.8)	8 (25.0)	0.064

IQR : écart interquartile SD : derivation standard

Table VII : Caractéristiques de l'hippocampe de la population de l'étude à l'inclusion.

	RHI		p
	Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
Volume de l'hippocampe droit Moyenne ± SD	3472.03 ± 379.5	3385.51 ± 460	0.045
Volume de l'hippocampe gauche Moyenne ± SD	3397.1 ± 418.1	3220.30 ± 478	0.40

SD: derivation standard

12-Fonction endothéliale et marqueurs neuronaux.

Le marqueur de souffrance neuronale SB100 était plus élevé chez les patients présentant une dysfonction endothéliale (**Tableau VIII**), même si la différence restait sous le seuil de significativité ($p=0.072$). Il n'y avait pas de différence significative pour la concentration plasmatique de BDNF entre les deux groupes.

13-Fonction endothéliale et marqueurs endothéliaux et inflammatoires

Les concentrations plasmatiques des cytokines chemoattractantes (MCP-1, MCP-1a) étaient significativement augmentées en cas de dysfonction endothéliale, comme les concentrations plasmatiques de la protéine d'adhésion VCAM-1. La concentration plasmatique de MIP-1b était augmentée chez les patients présentant une dysfonction endothéliale, mais avec une significativité restant en dessous du seuil. Les concentrations d'ICAM-1 étaient également plus élevées mais de manière non significative. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant l'E-selectine. En revanche, les marqueurs directement en lien avec les polynucléaires (G-CSF, MPO) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Il en était de même pour la concentration en leucocytes et en polynucléaires neutrophiles. La concentration en lymphocytes était plus basse chez les patients ayant une dysfonction endothéliale mais la différence observée n'atteignait pas le seuil de significativité. La concentration en CRP n'était pas significativement différente (**Tableau IX**).

14-Fonction endothéliale et marqueurs métaboliques.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour les marqueurs lipidiques (cholestérol total, HDL-Cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides). La glycémie à jeun n'était pas différente entre les deux groupes. La concentration plasmatique d'homocystéine était significativement plus élevée dans le groupe des patients présentant une dysfonction endothéliale (**Tableau IX**).

Tableau VIII : Association entre biomarqueurs vasculaires de la dysfonction endothéliale et RHI.

	RHI		p
	Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
S100B, ng/ml	50 (27-125)	27 (27-80.2)	0.072
BDNF, pg/ml	4003 (2146-5466)	3814 (2301-5439)	0.96
SE_selectin, ng/ml	29.6 (10.2-37.9)	30.6 (19.6-38.4)	0.72
ICAM-1, µg/ml	132390 (86536-189955)	160772 (117946-192783)	0.22
NCAM, ng/ml	360421 (302422-467724)	367789 (315689-446092)	0.80
VCAM-1, ng/ml	1320000 (956802-1710000)	1520000 (1300000-1700000)	0.050
MCP-1, pg/ml	3.0 (3.0-7.8)	14.7 (3.0-36.9)	0.009
MIP_1a, ng/ml	0.5 (0.1-1.1)	1.0 (0.1-1.5)	0.042
MIP_1b, ng/ml	43 (31-59)	53 (36-82)	0.064
MPO, ng/ml	86565 (62791-178239)	133569 (62791-336719)	0.23
G-CSF, µg/ml	8.8 (4.9-19.7)	4.9 (4.9-19.7)	0.38

Tableau IX : Caractéristiques biologiques de la population de l'étude à l'inclusion.

	RHI		p
	Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
Glycémie, g/L median (IQR)	1.02 (0.91-1.33)	1.06 (0.98-1.38)	0.20
Cholestérol total, g/L Moyenne ± SD	2.02 ± 0.374	1.89 ± 0.394	0.13
Cholestérol HDL, g/L Moyenne ± SD	0.46 ± 0.12	0.49 ± 0.12	0.32
Cholestérol LDL, g/L Moyenne ± SD	1.28 ± 0.32	1.14 ± 0.35	0.07
Triglycérides, g/L median (IQR)	1.11(0.94-1.56)	1.21(1.02-1.38)	0.83
Leucocytes, /mm ³ median (IQR)	6.980 (6.050-8.010)	7.440 (6.500-8.710)	0.21
Lymphocytes, / mm ³ median (IQR)	2.050 (1.700-2.400)	1.800 (1.400-2.100)	0.09
PN neutrophiles, / mm ³ median (IQR)	4.200 (3.200-4.900)	4.300 (3.600-5.400)	0.24
Homocystéine, μmmol/Lmedian(IQR)	11.3 (9.8-14.2)	12.9 (10.6-15)	0.04
CRP US, mgr/L median (IQR)	2.76 (1.38-5.53)	3.70 (1.35-7.36)	0.48

IQR : écart interquartile SD : derivation standard

14-Fonction endothéliale et fonctions cognitivo-comportementales à 6 mois

A six mois, les patients ayant une dysfonction endothéliale ne présentaient pas plus de troubles cognitifs que les patients ayant une fonction endothéliale normale. La nature des troubles cognitifs n'était pas non plus différente entre les deux groupes. Les patients avec une dysfonction endothéliale ne présentaient pas plus de dépression ou d'anxiété. Seule la fatigue était plus fréquente chez les patients avec une dysfonction endothéliale, mais la différence restait à la limite de la significativité (**Tableau X**).

Table X : Caractéristiques des fonctions cognitives et comportementales de la population à 6 mois

	Total	RHI		p
		Normal (>1.67)	Anormal (≤1.67)	
Fonctions cognitives				
MOCA <26 M6, n (%)	26 (35.1)	15 (33.3)	11(37.9)	0.68
Troubles cognitifs, n (%)	34 (48.6)	18 (42.9)	16 (57.1)	0.24
Trouble de la mémoire, n (%)	20 (28.2)	11 (25.6)	9 (32.2)	0.74
Trouble des fonctions exécutives, n (%)	10 (14.5)	6 (14.3)	4 (14.8)	0.97
Troubles de l'attention, n (%)	14 (14.9)	8 (18.2)	6 (14.9)	1.00
Troubles psycho-comportementaux				
Fatigue M6, n (%)	37(49.3)	19 (41.3)	18 (62.7)	0.07
Dépression M6, n (%)	13(18.3)	8(18.6)	5(17.8)	0.93
Anxiété M6, n (%)	31(43.7)	17 (39.5%)	14 (50%)	0.38

DISCUSSION

Notre étude montre, pour la première fois, qu'il existe une association entre la dysfonction endothéliale mesurée au décours de l'AVC et l'existence de troubles cognitifs préexistants. Un index bas de RHI, marqueur de la dysfonction endothéliale, est associé à un score élevé à l'IQ-Code, outil de dépistage des difficultés cognitives pré-AVC. Lorsque la dysfonction endothéliale est présente, elle est le plus souvent associée à l'existence d'une l'HTA. Des anomalies de la substance blanche et une atrophie cérébrale sont également associées à l'existence d'une altération de la fonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale est associée à une inflammation vasculaire mise en évidence par la variation de marqueurs de l'interaction leucocytes-endothélium (**figure 36**). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la dysfonction endothéliale et le pronostic cognitif à 6 mois.

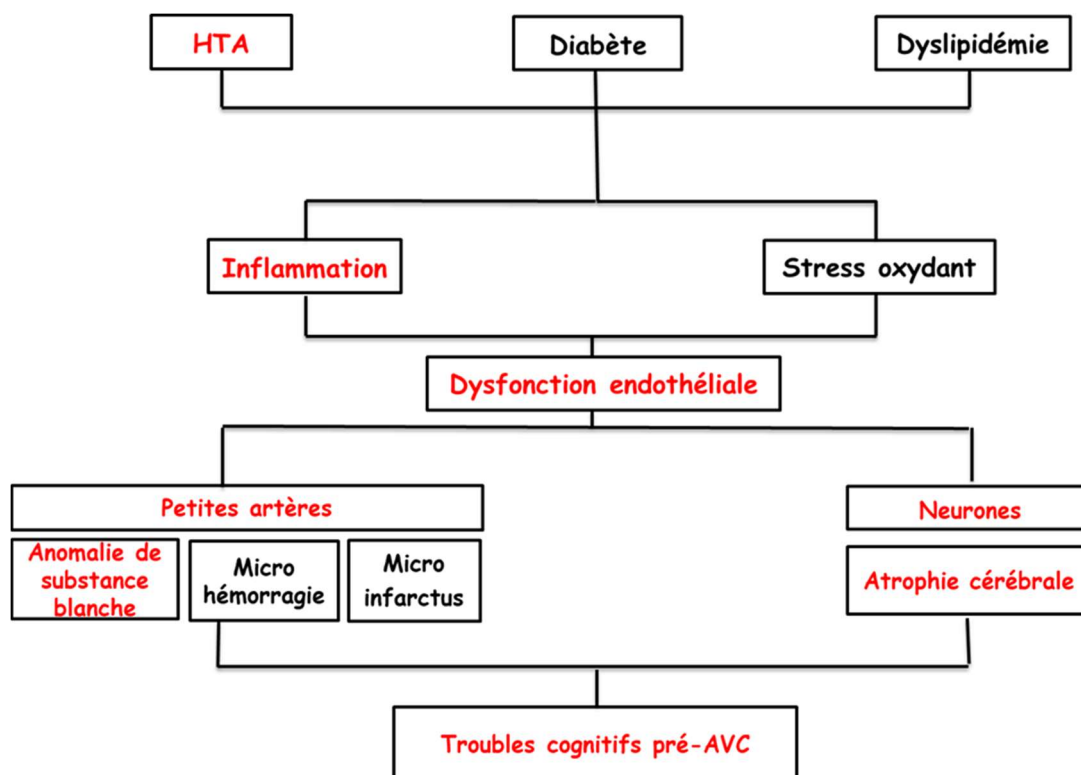


Figure 36 : schéma synthétique des principaux résultats.

Le point fort de notre étude est qu'elle s'appuie sur l'étude STROKDEM, étude prospective et monocentrique, réalisée dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique. Les patients étudiés, une sous-population de cette étude, ont été, pendant la période de suivi, pris en charge par le même personnel dédié et formé à la recherche clinique, garantissant la réalisation des évaluations dans le respect des délais définis par le protocole. L'utilisation d'échelles validées et la mise en place de procédures ont contribué à assurer un recueil homogène et exhaustif des données. Dans notre étude, nous pouvons toutefois relever un point faible lié aux contraintes horaires de réalisation des examens paracliniques définies par le protocole qui ont restreint la taille de la population recrutée limitant la puissance de l'étude pour certains paramètres. De même, notre mesure effectuée en phase aigüe peut être discutée puisqu'elle pouvait n'être que le reflet de la dysfonction endothéliale qui s'installe dans les heures qui suivent l'accident, et non la résultante de la seule dysfonction endothéliale préexistante. Nous n'avons, en effet, pas de renseignement quant à l'état de la fonction endothéliale pré-AVC puisque c'est la survenue de cet AVC qui déterminait l'inclusion dans l'étude. La question peut se poser de savoir si elle est la cause ou la conséquence de l'AVC. Néanmoins, tous les patients ne présentaient pas une dysfonction endothéliale écartant probablement le rôle direct de l'AVC dans la dysfonction endothéliale lorsqu'elle existait. Le renouvellement de la mesure de la fonction endothéliale à 6 mois, initialement prévue dans le protocole, nous aurait peut-être permis de répondre à la question, en montrant la stabilité du RHI. Mais le mode d'organisation des visites de suivi ne nous a pas permis de réaliser la mesure dans les conditions requises. La deuxième limite relève de la méthode elle-même. En effet, il existe des méthodes, plus invasives, permettant d'explorer directement la fonction endothéliale des artères cérébrales. Nous avons choisi, compte tenu du contexte, une méthode d'exploration périphérique et non invasive de la fonction endothéliale. Pour des raisons médicales, il était difficile de retenir une mesure invasive nécessitant l'injection de molécules pharmacologiques susceptibles d'impacter l'évolution et la récupération post-AVC. Si ce choix est critiquable, il a cependant été démontré, en comparant les deux méthodes de recueil, que les anomalies de la fonction endothéliale périphérique étaient bien le reflet des anomalies cérébrales atténuant cette limite [127].

Dans la littérature, on retrouve plusieurs études évaluant la fonction endothéliale au décours de l'AVC, principalement au décours de l'infarctus lacunaire [128]. Les méthodes d'évaluation sont très hétérogènes avec soit une exploration fonctionnelle de la capacité vasomotrice de l'endothélium en utilisant des méthodes invasives ou non, soit le dosage de

biomarqueurs reflète de l'activité endothéliale. Ces travaux se sont particulièrement attachés à mettre en évidence l'existence d'une dysfonction endothéliale en post-AVC et à en expliquer le mécanisme physiopathologique [129,130]. Il en ressortait que la dysfonction endothéliale est principalement en cause dans l'infarctus lacunaire, témoignant d'une maladie des petites artères. Dans notre étude, la dysfonction endothéliale n'était pas associée à des infarctus lacunaires plus nombreux, renforçant l'idée que la dysfonction endothéliale était bien un marqueur de l'état antérieur à l'AVC, du lit vasculaire et non un paramètre directement en lien avec la survenue de l'AVC.

Notre étude est le premier travail qui explore la relation entre dysfonction endothéliale et troubles cognitifs préexistants à l'AVC. En revanche, la relation entre dysfonction endothéliale et troubles cognitifs a été étudiée dans la pathologie cardio vasculaire. Dans une étude, explorant les fonctions cognitives de 80 patients porteurs d'une pathologie cardiaque et admis dans un centre de rééducation, les auteurs ont montré qu'un RHI bas était associé à un score au MMSE inférieur ou égal à 26 [131]. Néanmoins, les auteurs signalaient n'avoir aucun renseignement quant au statut cognitif précédant l'entrée dans la maladie, à la réserve qu'ils avaient exclu les patients présentant les critères de démence.

Deux hypothèses ont été envisagées pour expliquer l'apparition des troubles cognitifs pré-AVC. La première hypothèse est que les patients présentent, en fait, une maladie d'Alzheimer, non encore diagnostiquée, dont il a été suggéré que la survenue de l'AVC pouvait en accélérer l'évolution [132]. Il existe toutefois peu d'arguments cliniques, dans la mesure où ces patients, par définition, n'ont pas encore été explorés. Un des seuls arguments pourrait être la modification du peptide A β 1-42 observée dans l'étude BIOSTROKE, chez les patients avec un IQ-Code anormal [116]. Mais il est connu que l'ischémie en elle-même peut activer transitoirement la cascade amyloïde [133]. La seconde hypothèse est celle d'une origine vasculaire, dans la mesure où les patients ont les facteurs de risque pour avoir développé, avant leur AVC, des anomalies de substance blanche, des microlésions ischémiques ou hémorragiques, dont on connaît le rôle dans l'émergence des troubles cognitifs [85]. L'association que nous montrons entre HTA, lésions silencieuses, dysfonction endothéliale et troubles cognitifs est très en faveur de cette seconde hypothèse. Il pourrait être avancé que l'atrophie cérébrale puisse être davantage en faveur de l'hypothèse neurodégénérative. Mais il a été montré que les lésions vasculaires, elles-mêmes, peuvent induire une atrophie généralisée ou localisée [134].

Par la réduction des propriétés vasomotrices de l'endothélium, l'HTA favorise l'apparition de la dysfonction endothéliale. Les mécanismes mis en place par l'endothélium, face à l'HTA, aboutissent à une réponse inflammatoire exagérée qui impacte l'ensemble des activités de l'unité neuroglivasculaire [134,135]. Le retentissement sur le parenchyme cérébral se traduit principalement sous la forme de microlésions ou microhémorragies et de lésions de la substance blanche, dont il a été montré qu'elles étaient à l'origine du déclin cognitif particulièrement lorsqu'elles touchent les régions de l'hippocampe ou le lobe médio-temporal [136]. Notre étude a permis de confirmer de manière significative cette relation entre l'HTA, la dysfonction endothéliale et l'existence de troubles cognitifs pré-AVC. Indépendamment de l'AVC, l'HTA jouerait un rôle dans l'initiation des troubles cognitifs pré-AVC au travers de la dysfonction endothéliale et des lésions anatomiques cérébrales qu'elle entraîne, l'ensemble de ces mécanismes étant interdépendants. En revanche, nous n'avons pas pu montrer le lien entre diabète, dyslipidémie, dysfonction endothéliale et troubles cognitifs comme cela a été décrit précédemment dans la littérature, notre étude manquant certainement de puissance [137]. Toutefois, le rôle du diabète dans l'apparition des troubles a pu être mis en évidence dans une étude menée par le consortium STROKOG, réunissant les données de 7 cohortes dont la cohorte Strokdem, et où les patients diabétiques présentaient une altération de l'ensemble des fonctions cognitives, indépendamment de l'AVC et des autres facteurs de risque à la différence des patients non diabétiques [138].

Les anomalies de la substance blanche ou l'atrophie cérébrale, constituent peut-être le chaînon manquant entre l'HTA et la dysfonction endothéliale d'une part et les troubles cognitifs pré-AVC d'autre part. Les lésions de substance blanche et l'atrophie de l'hippocampe participent au déclin cognitif, et sont responsables d'altération cognitive dans les domaines de l'attention et des fonctions exécutives [137]. Elles attestent en effet d'une souffrance du tissu cérébral qui est, au moins en partie, associé à la dysfonction endothéliale. La dysfonction endothéliale sous-tend un défaut d'irrigation dans les petites artères et les capillaires qui entraîne une souffrance du tissu cérébral tant des neurones que des voies de connectivité [96]. L'origine de ces lésions est liée aux conséquences de l'inflammation, résultant de la dysfonction endothéliale [137]. En effet, une récente revue de la littérature a mis en évidence l'association entre biomarqueurs de l'inflammation vasculaire et lésions de la substance blanche, lacunes et microbleeds ce qui suggère que les altérations de l'endothélium et de la barrière hémato-encéphalique étaient impliquées dans la progression de ces lésions. L'homocystéine, facteur toxique pour

l'endothélium, qui était significativement augmenté dans notre étude, est également impliquée dans le développement de ces lésions silencieuses.

Bien que l'association entre les biomarqueurs inflammatoires (MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 CRP, M-CSF) et l'apparition des troubles cognitifs soit bien documentée, les résultats des différentes études sont parfois contradictoires. Une méta-analyse, réalisée sur 44 études de patients présentant un déclin cognitif et de sujets indemnes de troubles cognitifs, n'a pas mis en évidence de relation entre les concentrations sériques des biomarqueurs de l'inflammation et la présence de difficultés cognitives objectivées par le score de MMSE [139]. Prise isolément, l'élévation dans la circulation périphérique des biomarqueurs de l'inflammation n'est pas associée au déclin cognitif. En revanche, si on effectue une analyse, comme l'ont fait Herrenga et al, d'un score composite de l'ensemble des biomarqueurs avec un examen neuropsychologique complet, alors l'augmentation du taux de biomarqueurs circulants de l'inflammation est associée à une diminution des performances dans les domaines de l'attention, de la vitesse du traitement de l'information et des fonctions exécutives, reflet du fonctionnement global cérébral et sans association dans le domaine de la mémoire, du langage ou des fonctions visuo-constructives [140]. Le lien entre dysfonction endothéliale, marqueurs inflammatoires et troubles cognitifs n'est peut-être pas direct. Ce lien, entre ces facteurs, ne s'établirait uniquement qu'en présence des facteurs de risque vasculaires comme l'HTA et des lésions cérébrales silencieuses. L'ensemble concourrait à l'apparition des troubles cognitifs et à l'élévation des marqueurs inflammatoires qui pourraient n'être que le reflet de l'activité inflammatoire au sein du parenchyme cérébral, expliquant les différences observées entre les dosages périphériques et les dosages centraux dans certaines études [135]. Ce travail montre également l'implication de l'homocystéine dans la dysfonction endothéliale participant à l'inflammation vasculaire et au stress oxydant avec un effet direct sur la réactivité vasculaire [141,142].

Même si la dysfonction endothéliale est associée à l'existence du déclin cognitif pré-AVC, la mesure de la fonction endothéliale ne peut être un outil prédictif du déclin cognitif post-AVC, puisque nous ne montrons pas d'association à 6 mois. Ceci est renforcé par le fait qu'il n'existe pas d'association entre dysfonction endothéliale et anomalie de la MoCA, qui est pourtant prédictif des troubles cognitifs à 6 mois post-AVC. En effet, dans une étude réalisée conjointement avec une équipe allemande, nous avons pu montrer qu'un score inférieur à 26 obtenu dans la première semaine après AVC permettait de prédire, indépendamment de l'âge

et des facteurs de risque, le déclin cognitif jusqu'à trois ans après l'accident [113]. Cela ne veut pas dire que la dysfonction endothéliale ne soit pas impliquée dans l'apparition des troubles cognitifs post-AVC. En effet, les mécanismes impliqués dans l'altération de la fonction endothéliale sont complexes. Ils sont en partie liés à des phénomènes inflammatoires et vasculaires qui créent des lésions cérébrales de régions impliquées dans les fonctions cognitives, comme cela est montré en neuro-imagerie [140]. Il aurait fallu, pour exclure ou confirmer totalement le rôle de la dysfonction endothéliale, avoir pu la suivre tout au long de l'évolution des patients.

Au vu de l'interaction entre HTA, facteurs de risque vasculaire, dysfonction endothéliale et cognition, il serait intéressant de réaliser un suivi régulier de la fonction endothéliale avec la technique utilisée, facile à mettre en œuvre, comme cela a été proposé par Kurvin chez les patients coronariens pour lesquels il a été montré que la persistance d'une dysfonction endothéliale avait un impact négatif sur la récupération post-infarctus [143]. Ce suivi régulier de la fonction endothéliale permettrait d'identifier les patients à haut risque vasculaire, et, associé à l'évaluation des performances cognitives avec l'échelle de MoCA, de dépister l'apparition des troubles cognitifs. L'organisation de ce suivi sur le même modèle que celui réalisé dans l'étude CEOPS faciliterait le suivi, l'adhésion du patient à son traitement et l'adaptation régulière des thérapeutiques utilisées pour l'équilibre des facteurs de risque par la sélection de molécules pharmacologiques ayant montrées leur efficacité à la fois sur la dysfonction et sur l'état cognitif [143].

CONCLUSION

Ce travail suggère l'existence d'un continuum entre les facteurs de risque vasculaire, le développement de lésions silencieuses et d'une atrophie cérébrale, la survenue de troubles cognitifs préexistants à l'AVC. Il met en lumière, au plan mécanistique, le rôle du dysfonctionnement de l'endothélium, sous-tendu, au plan biologique, par des processus principalement inflammatoires et probablement oxydatifs. Même si ces phénomènes vasculaires sont mis en évidence au niveau périphérique, il existe des arguments pour penser que c'est aussi un témoin de ce qui se passe au niveau des vaisseaux cérébraux. Toutes ces altérations cérébrales, qu'elles soient initialement vasculaires et consécutivement neuronales, font le lit, en cas de survenue d'un AVC, d'un risque de sévérité accrue et, à terme, d'un risque plus élevé de démence. Des mesures hygiéno-diététiques ou pharmacologiques peuvent, au moins en partie, réduire la dysfonction endothéliale et l'inflammation vasculaire. Une prise en charge plus agressive de l'HTA, en cas de dysfonction endothéliale, permettrait de préserver le capital vasculaire cérébral et cognitif, avant que ne survienne un AVC. Il en serait de même après un AVC, dans le cadre de la prévention secondaire, dont est bien démontré l'impact sur le risque cognitif post-AVC.

- 1-Feigin VL., Norrving B., Mensah GA., (2017). Global Burden of Stroke. *Circ Res*, 120(3), 439-448.
- 2- Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M., (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*, 45(3), e391–e398.
- 3-Barker-Collo S., Bennett D., Krishnamurthi R V., Parmar P., Feigin VL., Naghavi M., Forouzanfar MH., Johnson CO., Nguyen G., Mensah GA., Vos T., Murray C JL., Roth G A., (2015). Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*, 45(3), 203–214.
- 4- Boehme AK., Esenwa C., Elkind M SV., (2017). Stroke Risk factors, Genetics and Prevention. *Circ Res*, 120(3), 472-495.
- 5-Mohan KM., Crichton SL., Grieve AP., Rudd AG., Wolfe CD., Heuschmann PU., (2009). Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke : The South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 1012–8.
- 6-Seshadri S., Beiser A., Aleksandra Pikula A., Jayandra J.Himali JJ , Kelly Hayes M., Debette S., DeStefano AL., Romero JR., Kase CS., Wolf PA., (2010). Parental Occurrence Of Stroke And Risk Of Stroke In Their Children : The Framingham Study. *Circulation*, 121(11), 1304–1312.
- 7-Touzé E., Rothwell PM., (2008). Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 39(1), 16-23.
- 8-Della-Morte D., Guadagni F., Palmirotta R., Testa G., Caso V., Paciaroni M., Abete P., Rengo F., Ferroni P., Sacco RL., Rundek T., (2012). Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments. *Pharmacogenomics*, 13(5), 595-613.
- 9-Wang QY., Wang WJ., Wu L., Liu L., Han LZ., (2013). Meta-analysis of APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism and cerebral infarction. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(10), 1479-89.
- 10-Au A., Griffiths LR., Irene L., Kooi CW., Wei LK., (2017). The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke : Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 265, 60-70.
- 11-O'Donnell MJ., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin SL., Rao-Melacini P., Rangarajan S., Gul Islam S., Pais P., McQueen MJ, Mondo C., Damasceno A., Lopez-Jaramillo P., Hankey GJ., Dans AL, Yusuf K. , Truelsen T., Diener HC., Sacco RL., Ryglewicz D., Czlonkowska A., Weimar C., Wang X., Yusuf S., on behalf of the INTERSTROKE investigators, (2010) . Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 376, 112–23.
- 12-Rothwell PM., Howard SC., Dolan E., O'Brien E., Dobson JE., Dahlöf B., Sever PS., Poulter NR., (2010). Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 375, 895–905.
- 13-Sui X., Lavie CJ., Hooker SP., Lee DC., Colabianchi N., Lee CD., Blair SN.,(2011). A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc*, 86, 1042–1049.
- 14-Anerjee C., Moon YP., Paik MC., Rundek T., MoraMcLaughlin C., Vieira JR., Sacco RL, Elkind MS., (2012). Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke*, 43, 1212–1217.
- 15-Sacco RL., Benson RT., Kargman DE., Boden-Albala B., Tuck C., Lin IF., Cheng JF., Paik MC., Shea S., Berglund L.,(2001). High-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke in the ElderlyThe Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*, 285(21), 2729-35.
- 16-Zhou Y., Han W., Gong D., Man C., Fan Y., (2016). Hs-CRP in stroke: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 453, 21–27.
- 17-Elkind MS., Carty CL., O'Meara ES., Lumley T., Lefkowitz D., Kronmal RA., Longstreth WT Jr.,(2011). Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 42, 1851.
- 18-Hermann DM., Bassetti CL., (2016). Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery *Neurology*, 87, 1407–1416.
- 19-Wannamethee SG., Shaper AG., (1996). Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*, 27(6),1033-9.

- 20-Bhat VM., Cole JW., Sorkin JD., Wozniak MA., Malarcher AM., Giles WH., Stern BJ., Kittner SJ.,(2008). Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*, 39, 2439–2443.
- 21-Adams HP Jr., Bendixen BH., Kappelle LJ., Biller J., Love BB., Gordon DL., Marsh EE 3rd.,(1993). 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*, 24, 35–41.
- 22-Pendlebury ST., Rothwell PM., (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 8(11), 1006-18.
- 23-Barba R., Castro MD., del Mar Morin M., Rodriguez-Romero R., Rodriguez-García E., Cantón R., Del Ser T., (2001). Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 11(3), 216-24.
- 24-Wakisaka Y., Matsuo R., Hata J., Kuroda J., Kitazono T., Kamouchi M., Ago T., (2017). Adverse Influence of Pre-Stroke Dementia on Short-Term Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke: The Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 43(1-2), 82-89.
- 25-Bager JE., Hjalmarsson C., Manhem K., Andersson B., (2018). Acute blood pressure levels and long-term outcome in ischemic stroke. *Brain Behav*, 8(6), e00992.
- 26-Ntaios G., Lambrou D., Michel P., (2011). Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 29(8), 1583-9.
- 27- Chen R., Ovbiagele B., Feng W., (2016). Diabetes and stroke: Epidemiology, Pathology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*, 351(4), 380-6.
- 28-Hatzitolios AI., Didangelos TP., Zantidis AT., Tziomalos K., Giannakoulas GA., Karamitsos DT., (2009). Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications*, 23(4), 283-96.
- 29-Megherbi SE., Milan C., Minier D., Couvreur G., Osseby GV., Tilling K., Di Carlo A., Inzitari D., Wolfe CD., Moreau T., Giroud M., (2003). Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*, 34(3), 688-94.
- 30- Luitse MJ., Biessels GJ., Rutten GE., Kappelle LJ., (2012). Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 11(3), 261-71.
- 31-Weih M., Kallenberg K., Bergk A., Dirnagl U., Harms L., Wernecke KD., Einhäupl KM., (1999). Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30(9), 1851-4.
- 32- Moncayo J ., de Freitas GR., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G., (2000). Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology*, 54(11), 2089-94.
- 33-Kirino T., (2002). Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(11), 1283-96.
- 34-Choi JC., Lee JS., Park TH., Cho YJ., Park JM., Kang K., Lee KB., Lee SJ., Ko Y., Lee J., Kim JT., Yu KH., Lee BC., Cha JK., Kim DH., Lee J., Kim DE., Jang MS., Kim BJ., Han MK., Bae HJ., Hong KS., (2015). Effect of pre-stroke statin use on stroke severity and early functional recovery: a retrospective cohort study. *BMC Neurol*, 15, 120.
- 35-Hong KS., Lee JS., (2015). Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke*, 17(3), 282-301.
- 36-Miyamoto N., Tanaka Y., Ueno Y., Tanaka R., Hattori N., Urabe T., (2012). Benefits of prestroke use of angiotensin type 1 receptor blockers on ischemic stroke severity. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(5), 363-8.
- 37-Villapol S., Saavedra JM., (2015). Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens*, 28(3), 289-99.
- 38-Wen CP., Liu CH., Jeng JS., Hsu SP., Chen CH., Lien LM., Chen AC., Lee JT., Chen PK., Hsu CS., Chern CM., Chen CC., Hsu MC., Lu K., Chen HJ., Wang HK., Muo CH., Hsu CY., (2017). Pre-stroke physical activity is associated with fewer post-stroke complications, lower mortality and a better long-term outcome. *Eur J Neurol*, 24(12), 1525-1531.
- 39-Deplanque D., Masse I., Libersa C., Leys D., Bordet R., (2012). Previous leisure-time physical activity dose dependently decreases ischemic stroke severity. *Stroke Res Treat*, 2012, 614925.

- 40-Endres M., Gertz K., Lindauer U., Katchanov J., Schultze J., Schröck H., Nickenig G., Kuschinsky W., Dirnagl U., Laufs U., (2003). Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*, 54(5), 582-90.
- 41-Hu X., De Silva TM., Chen J., Faraci FM., (2017). Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*, 120(3), 449-471.
- 42-Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz MA., (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 22(9), 391-7.
- 43-Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas AM., (2016). Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*, 15(8), 869-881.
- 44-Murphy S., Gibson CL., (2007). Nitric oxide, ischaemia and brain inflammation. *Biochem Soc Trans*, (Pt 5), 1133-7.
- 45-Onténiente B., (2004). Natural and synthetic inhibitors of caspases : targets for novel drugs. *Current Drug targets CNS Neurol Disord*, 3(4), 333-40.
- 46- Jorm AF., Jacomb PA., (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*, 19(4), 1015-22.
- 47- Jorm AF., (1994). A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*, 24(1), 145-53.
- 48-Jorm AF., (2004).The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*, 16(3), 275-93.
- 49-Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR., (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-98.
- 50-Kalafat M., Hugonot-Diener L., Poitrenaud J., (2003). Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. *Rev Neuropsychol*, 13(2), 209-36.
- 51-Nasreddine ZS., Phillips NA., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings JL., Chertkow H., (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-9.
- 52-Lawton MP., Brody EM., (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3):179-86.
- 53-Cromwell DA., Eagar K., Poulos RG., (2003).The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. *J Clin Epidemiol*, 56(2), 131-7.
- 54-Barberger-Gateau P., Commenges D., Gagnon M., Letenneur L., Sauvel C., Dartigues JF., (1992). Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*, 40(11), 1129-34.
- 55-Kiosses DN., Alexopoulos GS., (2005). IADL functions, cognitive deficits, and severity of depression: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(3), 244-9.
- 56-Hachinski V., Iadecola C., Petersen RC., Breteler MM., Nyenhuis DL., Black SE., et al, (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke J Cereb Circ*, 37(9), 2220-41.
- 57-Godefroy O., Leclercq C., Roussel M., Moroni C., Quagliano V., Beaunieux H., Tallia H., Nédélec-Ciceri C., Bonnin C., Thomas-Anterion C., Varvat J., Aboulafia-Brakha T., Assal F. GRECOG-VASC Neuropsychological Committee, (2012). French adaptation of the vascular cognitive impairment harmonization standards : the GRECOG-VASC study. *Int J Stroke*, 7(4), 362-3.
- 58-Van der Linden M., Coyette F., Poitrenaud J., Kalafat M., Calacis F., Wyns C., et al, (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). *Solal*, Marseille.
- 59-Grober E., Buschke H., Crystal H., Bang S., Dresner R., (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-3.
- 60-Lemos R., Simões MR., Santiago B., Santana I., (2015). The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neuropsychol*, 9(2), 242-57.
- 61-Rey A., (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch de Psychologie*, 28,286 –340.

- 62- Osterrieth P., (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Arch de Psychologie*, 30, 206 – 356.
- 63- Lindeboom J., Weinstein H., (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *Eur J Pharmacol*, 490(1-3), 83-6.
- 64- Deloche G., Metz-Lutz M.N., Kremin H., Hannequin D., Ferrand L., Perrier D., Dordain M., Quint S., Cardebat D., Lota A.M., Van Der Linden M., Larroque C., Bunel G., Naud E., Pichard B., (1989). Test de dénomination orale de 80 images: DO 80. Paris, ECPA.
- 65- Metz-Lutz M.N., Kremin H., Deloche G., Hannequin D., Ferrand L., Perrier D., Quint S., Dordain M., Bunel G., Cardebat D., Larroque C., Lota A.M., Naud E., Pichard B., Blavier A., (1991). La dénomination orale d'images chez l'adulte: test standardisé: effet de scolarité, de l'âge et du sexe. *Revue de neuropsychologie*, 1, 73- 95.
- 66- Mahieux-Laurent F., Fabre C., Galbrun E., Dubrulle A., Moroni C., (2009). Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients. *Rev Neurol (Paris)*, 165(6-7), 560-7.
- 67- Ahmed S., Baker I., Thompson S., Husain M., Butler CR., (2016). Utility of testing for apraxia and associated features in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(11), 1158-1162.
- 68- Nagahama Y., Okina T., Suzuki N., (2015). Impaired imitation of gestures in mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(11), 1248-52.
- 69- Warrington EK., James M., (1991). A new test of object decision: 2D silhouettes featuring a minimal view. *Cortex*, 27(3), 370-83.
- 70- Stroop J. R., (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.
- 71- Wechsler D., (1997). Administration and Scoring Manual of Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III). San Antonio, NCS Pearson.
- 72- Pendlebury ST., Rothwell PM., (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 8(11), 1006-18.
- 73- Hénon H., Durieu I., Lebert F., Pasquier F., Leys D., (2003). Influence of prestroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*, 250(1), 10-6.
- 74- Pendlebury ST., (2012). Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke*, 7(7), 570-81.
- 75- Jorm AF., (1997). Methods of screening for dementia: a meta-analysis of studies comparing an informant questionnaire with a brief cognitive test. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11, 158–162.
- 76- Barba R., Castro MD., Del Mar Morin M., et al Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 11, 216–24.
- 77- McGovern A., Pendlebury ST., Mishra NK., Fan Y., Quinn TJ., (2016). Test Accuracy of Informant-Based Cognitive Screening Tests for Diagnosis of Dementia and Multidomain Cognitive Impairment in Stroke. *Stroke*, 47(2), 329-35.
- 78- Scheltens P., Pasquier F., Weerts JG E., Barkhof F., Leys D., (1997). Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI : inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol*, 37, 95–99.
- 79- Fazekas F., Chawluk JB., Alavi A., Hurtig HI., Zimmerman RA., (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 2, 351-6.
- 80- Pohjasvaara T., Mäntylä R., Aronen HJ., Leskelä M., Salonen O., Kaste M., Erkinjuntti T., (1999). Clinical and radiological determinants of prestroke cognitive decline in a stroke cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(6), 742-8.
- 81- Vermeer SE., Prins ND., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal PJ., Breteler MM., (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 348(13), 1215-22.
- 82- Goldberg I., Auriel E., Russell D., Korczyn AD., (2012). Microembolism, silent brain infarcts and dementia. *J Neurol Sci*, 322(1-2), 250-3.
- 83- Verdelho A., Madureira S., Moleiro C., Ferro JM., Santos CO., Erkinjuntti T., Pantoni L., Fazekas F., Visser M., Waldemar G., Wallin A., Hennerici M., Inzitari D., (2010). White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly : le LADIS study. *Neurology*, 75(2), 160-7.

- 84-De Groot JC., De Leeuw FE., Oudkerk M., Van Gijn J., Hofman A., Jolles J., Breteler MM.,(2002). Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*, 52(3), 335-41.
- 85-Kalaria RN., Akinyemi R., Ihara M., (2016). Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*, 1862(5), 915-25.
- 86-Douiri A., Rudd AG, CDA Wolfe CDA., (2013). Prevalence of post stroke cognitive impairment south London stroke register 1995-2010 *Stroke*, 44, 138-145.
- 87-Rivard L., Khairy P., (2017). Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*, 33(12), 1556-1564.
- 88-Barber M., Tait RC., Scott J., Rumley A., Lowe GD., Stott DJ., (2004).Dementia in subjects with atrial fibrillation:hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost*, 2(11), 1873-8.
- 89- Pohjasvaara T., Mäntylä R., Salonen O., Aronen HJ., Ylikoski R., Hietanen M., Kaste M., Erkinjuntti T.,(2000). MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 181(1-2),111-7.
- 90-Pohjasvaara T., Mäntylä R., Salonen O., Aronen HJ., Ylikoski R., Hietanen M., Kaste M., Erkinjuntti T.,(2000). How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol*, 57(9), 1295-300.
- 91-Kim BJ., Lee SH., (2015). Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome. *J Stroke*, 17(2), 101-10.
- 92-Teng Z., Dong Y., Zhang D., An J., Lv P.,(2017). Cerebral small vessel disease and post stroke cognitive impairment. *Int J Neurosci*, 127(9), 824-830.
- 93- Poels MM., Vernooij MW., Ikram MA., Hofman A., Krestin GP., van der Lugt A., Breteler MM., (2010). Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*, 41(10 Suppl), S103-6.
- 94-Poels MM., Ikram MA., van der Lugt A., Hofman A., Niessen WJ., Krestin GP., Breteler MM., Vernooij MW., (2012). Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 78(5), 326-33.
- 95- Delattre C., Bournonville C, Auger F., Lopes R., Delmaire C, Henon H, Mendyk AM, Bombois S, Devedjian JC., Leys D., Cordonnier C., Bordet R., Bastide M., (2018). Hippocampal Deformations and Entorhinal Cortex Atrophy as an Anatomical Signature of Long-Term Cognitive Impairment: from the MCAO Rat Model to the Stroke Patient. *Translational Stroke Research*, 9, 294–305.
- 96-Bournonville C., Hénon H., Dondaine T., Delmaire C., Bombois S., Mendyk AM., Cordonnier C., Moulin S., Leclerc X., Bordet R., Lopes R., (2018). Identification of a Specific Functional Network Altered in Poststroke Cognitive Impairment. *Neurology*, 90(21), e1879-e1888.
- 97-Jin R.,Yang G., Li G., (2010). Inflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Role of Inflammatory Cells. *J Leukoc Biol*, 87(5), 779-89.
- 98- Hassan TM., Yarube IU., (2018). Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor is reduced in Stroke Survivors with Cognitive Impairment. *Pathophysiology*, 25(4), 405-410.
- 99-Chen H-G.,Wang M., Jiao A-H., Tang G-T., Zhu W., Zou P., Li T., Cui G-Q., Gong P-Y., (2018). Research on changes in cognitive function, β -amyloid peptide and neurotrophic factor in stroke patients.*Eu Rev Med Pharmacol Sci*, 22(19), 6448-6455.
- 100-del Zoppo GJ., (2009). Relationship of neurovascular elements to neuron injury during ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 27 Suppl 1, 65-76.
- 101-Furchgott RF., Zawadzki JV., (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-6.
- 102-Carine Michiels., (2003). Endothelial Cell Functions. *J Cell Physiol*, 196(3), 430-43.
- 103-Khazaei M., Moien-Afshari F., Laher I., (2008). Vascular Endothelial Function in Health and Diseases. *Pathophysiol*, 15(1), 49-67.

- 104-Oparil S., Acelajado M C., Bakris GL., Berlowitz DR., Cifková R., Dominiczak AF., Grassi G., Jordan J., Poulter NR., Rodgers A., Whelton PK., (2018). Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 18014.
- 105-Panza JA., Quyyumi AA., Brush Jr JE., Epstein SE., (1990). Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients With Essential Hypertension. *N Engl J Med*, 323(1), 22-27.
- 106-Lockette W., Otsuka Y., Carretero O., (1986). The Loss of Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Hypertension. *Hypertension*, 8(6 Pt 2), II61-6.
- 107-Suganya N., Bhakkiyalakshmi E., Sarada DVL., Ramkumar KM. (2016). Reversibility of Endothelial Dysfunction in Diabetes: Role of Polyphenols. *Br J Nutr*, 116(2), 223-46.
- 108-Khoshnam SE., Winlow W., Farzaneh M., Farbood Y., Moghaddam HF., (2017). Pathogenic Mechanisms Following Ischemic Stroke *Neurol Sci*, 38(7), 1167-1186.
- 109-Thavarak O., Potey C., Maestrini I., Maud Petrault M., Mendyk AM., Leys D., Bordet R., Gautier S., (2019). Neutrophils in tPA-induced Hemorrhagic Transformations: Main Culprit, Accomplice or Innocent Bystander? *Pharmacol Ther*, 194, 73-83.
- 110-Norden DN. and Jonathan P., (2013). Godbout Microglia of the Aged Brain: Primed to be Activated and Resistant to Regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 39(1), 19-34.
- 111-Wang F., Cao Y., Ma L., Pei H., Rausch WD., Li H., (2018). Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci*, 10, 376.
- 112-Kitamura A., Saito S., Maki T., Oishi N., Ayaki T., Hattori Y., Yamamoto Y., Urushitani M., Kalaria RN., Fukuyama H., Horsburgh K., Takahashi R., and Ihara M., (2016). Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36(9), 1592-1602.
- 113-Zietemann V., Georgakis MK., Dondaine T., Claudia Müller C., Mendyk AM., Kopczak A., Hénon H., Bombois S., Wollenweber FA., Bordet R., Dichgans M., (2018). Early MoCA Predicts Long-Term Cognitive and Functional Outcome and Mortality After Stroke. *Neurology*, 91(20), e1838-e1850.
- 114-W Lo JW., et al, (2019). Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. *Neurology*, 93(24), e2257-e2271.
- 115-Betrouni N., Moussaoui Y., Bombois S., Pétrault M., Dondaine T., Lachaud C., Laloux C., Mendyk AM., Hénon H., Bordet R., (2020). Texture Features of Magnetic Resonance Images: an Early Marker of Post-stroke Cognitive Impairment *Transl Stroke Res*, 11(4), 643-652.
- 116-Moulin S., Leys D., Schraen-Maschke S., Bombois S., Mendyk AM., Muhr-Tailleux A., Cordonnier C., Buee L., Pasquier F., Bordet R., (2017). Aβ1-40 and Aβ1-42 Plasmatic Levels In Stroke: Influence of Pre-Existing Cognitive Status and Stroke Characteristics. *Curr Alzheimer Res*, 14(6), 686-694.
- 117-Sacco RL., Gan R., Boden-Albala B., Feng I., Lin Douglas Kargman E., Allen Hauser W., Shea S., Myunghee Paik C.. Leisure-Time Physical Activity and Ischemic Stroke Risk. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1998;29:380-387.
- 118-Hamburg NM., Benjamin EJ., (2009). Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med*, 19(1), 6-11.
- 119-Hamburg NM., Keyes MJ., Larson MG., Vasani RS., Schnabel R., Pryde MM., Mitchell GF., Sheffy J., Vita JA., Benjamin EJ., (2008). Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham heart study. *Circulation*, 117(19), 2467-74.
- 120-De Guio F., Jouvent E., Biessels GJ., (2016). Reproducibility and variability of quantitative magnetic resonance imaging markers in cerebral small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36(8), 1319-37.
- 121-Radloff LS., (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*, 1(3), 385-401.
- 122-Fuhrer R., Rouillon F., (1989). La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol*, 4, 163-6.
- 123-Hamilton M., (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32(1), 50-5.

- 124-Maier W., Buller R., Philipp M., Heuser I., (1988). The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*, 14(1), 61-8.
- 125-Hedetoft M., Olsen NV., (2014). Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide*, 42,1-8.
- 126-Brant LC., Barreto SM., Passos VM., Ribeiro LP., (2013). Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*, 31(10), 1984-1990
- 127-Pretnar-Oblak J., Sabovic M., Sebestjen M., Pogacnik T., Zaletel M., (2006). Influence of Atorvastatin Treatment on L-arginine Cerebrovascular Reactivity and Flow-Mediated Dilatation in Patients With Lacunar Infarctions. *Stroke*, 37(10), 2540-5.
- 128-Knottnerus I LH., Ten Cate H., Lodder J., Kessels F., van Oostenbrugge RJ., (2009). Endothelial Dysfunction in Lacunar Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis*, 27(5), 519-26.
- 129- Wardlaw JM., Farrall A., Armitage PA., Carpenter T., Chappell F., Doubal F., Chowdhury D., Cvorovic V., Dennis MS.,(2008). Changes in Background Blood-Brain Barrier Integrity Between Lacunar and Cortical Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*, 39(4),1327-32.
- 130-Scherbakov N., Sandek A., Martens-Lobenhoffer J., Kung T, Turhan G., Liman T., Ebinger M., von Haehling S., Bode-Böger SM , Endres M., Doehner W., (2012). Endothelial Dysfunction of the Peripheral Vascular Bed in the Acute Phase After Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 33(1),37-46.
- 131- Fujiyoshi K., Yamaoka-Tojo M., Minami Y., Kutsuna T., Obara S., Kakizaki R., Nemoto T., Hashimoto T., Namba S., Shimohama T., Tojo T., Ako J., (2018). Endothelial Dysfunction Is Associated With Cognitive Impairment of Elderly Cardiovascular Disease Patients. *Int Heart J*, 59(5), 1034-1040.
- 132-Pasquier F., Leys D., (1997). Why Are Stroke Patients Prone to Develop Dementia? *J Neurol* ,244(3), 135-42.
- 133-Ouk T., Gautier S., Pétrault M., Montaigne D., Maréchal X., Masse I., Devedjian JC., Deplanque D., Bastide M., Nevière R., Duriez P., Staels B., Pasquier F., Didier Leys D., Bordet R., (2014). Effects of the PPAR- α Agonist Fenofibrate on Acute and Short-Term Consequences of Brain Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(3), 542-51.
- 134-Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Sarah TPendlebury , Schneider JA , Dichgans M., (2019). Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel *J Am Coll Cardiol* , 73(25), 3326-3344.
- 135- Michael De Silva T., Faraci FM., (2016). Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment *Cellular and Molecular Neurobiology*, volume 36, 241–258.
- 136-Debette S. , Bombois S., Bruandet A., Delbeuck X., Lepoittevin S., Delmaire C., Leys D., Pasquier F., (2007). Subcortical Hyperintensities Are Associated With Cognitive Decline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Stroke*, 38(11), 2924-30.
- 137-Low A., Mak E., Rowe JB. , Markus HS. , O'Brien JT., (2019). Inflammation and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Ageing Res Rev*, 53,100916.
- 138- Lo JW., Crawford JD., Samaras K., Desmond DW., Köhler S, Staals J., Verhey FRJ., Bae HJ., Lee K-J., Kim BJ., Régis Bordet ⁸, Charlotte Cordonnier ⁸, Thibaut Dondaine ⁸, Anne-Marie Mendyk AM., Lee B-C. , Yu K-H , Lim J-S, Kandiah N., Chander J. , Yatawara C. , Lipnicki DM., Sachdev PS., (2020). STROKOG Collaboration Association of Prediabetes and Type 2 Diabetes With Cognitive Function After Stroke: A STROKOG Collaboration Study. *Stroke*, 51(6),1640-1646.
- 139-Su C., Zhao K., Xia H., Xu Y., (2019). Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 19(4), 300-309.
- 140-Heringa SM., et al, (2014). Markers of Low-Grade Inflammation and Endothelial Dysfunction Are Related to Reduced Information Processing Speed and Executive Functioning in an Older Population - The Hoorn Study. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 108-18.
- 141-Lai WK C., Kan MY., (2015). Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*, 67(1), 1-12.
- 142-Moretti R., Paola Caruso P., (2019). The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*, 20(1), 231

143- Heffernan KS., Karas RH, Patvardhan EA., Jafri H, Kuvin JT., (2010). Peripheral Arterial Tonometry for Risk Stratification in Men With Coronary Artery Disease *Clin Cardiol*, 33(2), 94–98.

Annexe 1 : National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS

1a - Niveau de conscience spontané		
Vigilance normale, réponses aisées		0
Non vigilant, éveillable par stimulations mineures		1
Non vigilant, stimulations répétées pour maintenir attention		2
Réponse réflexe ou aréactif		3
1b - Réponse verbale (mois et âge)		
Réponses adaptées aux 2 questions		0
Réponse adaptée à 1 question		1
Aucune réponse correcte		2
1c - Exécution ordre simple (ouvrir/fermer les yeux, serrer/relâcher la main)		
Exécute les 2 tâches correctement		0
Exécute 1 tâche correctement		1
N'exécute aucune tâche correctement		2
2 - Oculomotricité (mouvements horizontaux)		
Normal		0
Paralysie partielle		1
Paralysie complète ou déviation forcée		2
3 - Champ visuel (tester les 2 yeux)		
Normal		0
Hémianopsie partielle		1
Hémianopsie complète		2
Double hémianopsie (incluant cécité corticale et autre cause cécité)		3
4 - Paralysie faciale (faire montrer les dents, lever les sourcils et fermer les yeux)		
Mouvement normal et symétrique		0
Paralysie mineure (asymétrie lors sourire, sillon nasogénien)		1
Paralysie partielle (atteinte motrice faciale inférieure)		2
Paralysie complète (absence de motricité uni ou bilatérale)		3
5 - Motricité des membres supérieurs (bras tendu 90 ou 45° pendant 10 secondes)		
5a – membre supérieur gauche	5a	5b
5b – membre supérieur droit		
Normale	0	0
Chute discrète sans heurter le lit ou autre support	1	1
Effort contre pesanteur possible sans atteindre 90 ou 45°	2	2
Ebauche de mouvement sans effort contre pesanteur, bras tombe	3	3
Aucun mouvement	4	4
Amputation ou arthrodèse (préciser)	9	9

6 – Motricité des membres inférieurs (jambe à 30° pendant 5 secondes)		
6a – membre inférieur gauche	6a	6b
6b – membre inférieur droit		
Normale	0	0
Chute discrète sans heurter le lit ou autre support	1	1
Effort contre pesanteur possible sans atteindre 30°	2	2
Ebauche de mouvement sans effort contre pesanteur, jambe tombe	3	3
Aucun mouvement	4	4
Amputation ou arthrodèse (préciser)	9	9
7 - Ataxie des membres (épreuve doigt-nez et talon-genou)		
Absente		0
Présente sur 1 membre		1
Présente sur 2 membres		2
8 - Sensibilité		
Normale		0
Hypoesthésie minimale à modérée		1
Hypoesthésie sévère ou anesthésie (id si absence réponse ou coma)		2
9 - Langage		
Pas d'aphasie, langage normal		0
Aphasie minimale à modérée		1
Aphasie sévère		2
Mutique, aphasie globale ou coma		3
10 – Dysarthrie		
Absente		0
Minime à modérée		1
Sévère		2
Patient intubé ou autre barrière physique (préciser)		4
11 – Extinction et négligence		
Pas d'anomalie		0
Négligence partielle (1 modalité sensorielle)		1
Héminégligence sévère		2

Annexe 2 : Score de Randkin modifié : mRs

- 0 Asymptomatique
- 1 Symptômes minimes, n'interférant pas avec les activités de la vie courante
- 2 Handicap mineur, restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient Autonome
- 3 Handicap modéré, restriction significative des activités de la vie quotidienne, ne permettant pas une autonomie totale
- 4 Handicap modérément sévère, restriction notable de l'autonomie, mais sans nécessité d'une aide permanente
- 5 Handicap sévère, grabataire et incontinent, nécessité d'un nursing permanent.
- 6 Décédé.

Total : [.....]

Annexe 3 – Echelle d'activité physique

Pratique d'une activité physique:

Oui

Non

Intensité de l'activité physique :

Faible (marche, jardinage, danse, golf ...)

Modérée (vélo, natation, tennis ...)

Intense (jogging, danse aérobic, squash, handball...)

Durée hebdomadaire moyenne :

Moins de 2 heures

Entre 2 et 5 heures

Supérieure ou égale à 5 heures

Annexe 4 – Center for Epidemiological Studies Depression Scale : CES-D

1. Vous avez été contrarié par des choses qui d'habitude ne vous dérangent pas

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

2. Vous n'avez pas envie de manger, vous manquez d'appétit

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

3. Vous avez l'impression de ne pas pouvoir sortir du cafard, même avec l'aide de votre famille ou de vos amis.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

4. Vous avez le sentiment d'être aussi bien que les autres.

- 3 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 2 Occasionnellement (1-2 jours)
- 1 Assez souvent (3-4 jours)
- 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours) μ

5. Vous aviez du mal à vous concentrer sur ce que vous faisiez.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

6. Vous vous êtes senti déprimé.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

7. Vous avez eu l'impression que toute action vous demandait un effort.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

8. Vous avez été confiant en l'avenir.

- 3 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 2 Occasionnellement (1-2 jours)
- 1 Assez souvent (3-4 jours)
- 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

9. Vous avez pensé que votre vie était un échec

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

10. Vous vous êtes senti craintif.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

11. Votre sommeil n'a pas été bon.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

12. Vous avez été heureux.

- 3 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 2 Occasionnellement (1-2 jours)
- 1 Assez souvent (3-4 jours)
- 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

13. Vous avez parlé moins que d'habitude.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

14. Vous vous êtes senti seul.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

15. Les autres ont été hostiles avec vous.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

16. Vous avez profité de la vie.

- 3 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 2 Occasionnellement (1-2 jours)
- 1 Assez souvent (3-4 jours)
- 0 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

17. Vous avez eu des crises de larmes.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

18. Vous vous êtes senti triste

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

19. Vous avez l'impression que les gens ne vous aimaient pas

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

20. Vous avez manqué d'entrain.

- 0 Jamais ou très rarement (<1 jour)
- 1 Occasionnellement (1-2 jours)
- 2 Assez souvent (3-4 jours)
- 3 Fréquemment ou tout le temps (5-7 jours)

SCORE |__|__| / 60

Annexe 5 – Echelle d'Anxiété d'Hamilton : HAM-A

Humeur anxieuse: Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité- Consommation de tranquillisants	0 1 2 3 4
Tension: Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place – Fatigabilité.	0 1 2 3 4
Peurs: De mourir brutalement - D'être abandonné - Du noir - Des gens - Des animaux - De la foule - Des grands espaces - Des ascenseurs - Des avions - Des transports ...	0 1 2 3 4
Insomnie: Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars – Angoisses ou malaises nocturnes.	0 1 2 3 4
Fonctions intellectuelles (cognitives): Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire – Recherche ses mots – Fait des erreurs.	0 1 2 3 4
Humeur dépressive: Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Tristesse - Insomnie du matin.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (musculaires): Douleurs et courbatures - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Grincements des dents - Contraction de la mâchoire - Voix mal assurée.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (sensoriels): Sifflements d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de fourmis, de picotements.	0 1 2 3 4
Symptômes cardiovasculaires: Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles.	0 1 2 3 4
Symptômes respiratoires: Oppression, douleur dans la poitrine - Sensations de blocage, d'étouffement - Soupirs – Respiration rapide au repos.	0 1 2 3 4
Symptômes gastro-intestinaux: Difficultés pour avaler - Douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, reflux, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Constipation.	0 1 2 3 4
Symptômes génito-urinaires: Règles douloureuses ou anormales - Troubles sexuels (impuissance, frigidité) - Mictions fréquentes, urgentes, ou douloureuses.	0 1 2 3 4
Symptômes du système nerveux autonome: Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Sueur - Vertiges - Maux de tête -	0 1 2 3 4
Comportement lors de l'entretien: <u>Général</u> : Mal à l'aise - Agitation nerveuse - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire, <u>Physiologique</u> : Avale sa salive - Eructations - Palpitations au repos – Accélération respiratoire - Réflexe tendineux vifs - Dilatation pupillaire - Battements des paupières.	0 1 2 3 4
TOTAL: (Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20 sur 56). N'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.	

**ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE**

Rôle de la dysfonction endothéliale dans les troubles cognitifs pré-AVC

Anne-Marie Mendyk

20 Octobre 2020

RÉSUMÉ

Les troubles cognitifs pré-AVC, peu explorés, peuvent impacter la récupération motrice et cognitive post-AVC. Deux hypothèses sont actuellement avancées quant à leur origine. La première hypothèse est qu'ils pourraient être la traduction d'une pathologie neurodégénérative sous-jacente. La seconde hypothèse serait en faveur d'un mécanisme vasculaire en lien avec les facteurs de risque tels que l'HTA ou le diabète. Pour étayer cette seconde hypothèse, nous avons étudié la fonction endothéliale de 86 patients hospitalisés pour un AVC ischémique. Ces patients ont bénéficié d'une mesure de la fonction endothéliale par pléthysmographie digitale, de dosage de biomarqueurs reflet des fonctions de l'endothélium et d'une évaluation cognitive pré et post AVC. Nous avons pu montrer l'association entre la dysfonction endothéliale mesurée au décours de l'AVC et l'existence de troubles cognitifs préexistants. Un index bas de RHI, marqueur de la dysfonction endothéliale, était associé à un score élevé à l'IQ-Code, outil de dépistage des difficultés cognitives pré-AVC. Lorsque la dysfonction endothéliale était présente, elle était le plus souvent associée à l'existence d'une HTA, mais il n'existait pas d'association avec le diabète ou une dyslipidémie. Des anomalies de la substance blanche et une atrophie cérébrale étaient également associées à une altération de la fonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale était associée à une inflammation vasculaire mise en évidence par la variation de marqueurs de l'interaction leucocytes-endothélium et de l'homocystéine. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la dysfonction endothéliale et le pronostic cognitif à 6 mois. L'ensemble des résultats permettent de confirmer le lien entre dysfonction endothéliale, troubles cognitifs préexistants et facteurs de risque vasculaire. Le dépistage et le suivi de la mesure de la fonction endothéliale pourrait être un outil d'optimisation de la prise en charge des facteurs de risque vasculaire, pour prévenir le risque cognitif à long terme, au-delà de la prévention des accidents vasculaires cardiaques et cérébraux.

MOTS CLES : accident vasculaire cérébral ; cognition ; endothélium ; hypertension artérielle ; inflammation.