



Accident ischémique transitoire d'origine indéterminée, quelle prise charge ?

*Intissar Hmida, Service de neurologie et unité neurovasculaire, Centre hospitalier de Versailles, Fernando Pico, Université Versailles Saint Quentin en Yvelines et Paris Saclay
nasrou2008@hotmail.com*

L'accident ischémique transitoire (AIT) est une urgence médicale dont la prise en charge rapide permet de diminuer de manière importante le risque de survenue d'infarctus cérébral à 3 mois avec une réduction du risque absolu de 10.2% à 2.1% soit 80% de réduction de risque relatif⁽¹⁾. En effet 20% des infarctus cérébraux sont précédés par des AIT. Souvent négligé ou non reconnu du fait du caractère transitoire indolore et polymorphe des symptômes, il représente une opportunité majeure d'éviter un handicap lourd (hémiplégie ; aphasie), c'est-à-dire « gold opportunity », si le patient est immédiatement pris en charge dans une structure adaptée (unité neuro vasculaire ou hôpital de jour AIT).

De diagnostic positif et étiologique souvent délicat, des progrès sont à faire quant à la standardisation de la prise en charge de l'AIT particulièrement en l'absence de cause identifiée.

I Introduction

L'accident ischémique transitoire (AIT) est le meilleur signe avant-coureur de l'infarctus cérébral, à considérer comme un véritable « syndrome de menace du cerveau » selon la dénomination retenue par le collège des enseignants de neurologie (CEN)⁽²⁾. Sa prise en charge requiert d'une part un interrogatoire, un examen minutieux, une imagerie cérébrale en urgence (au mieux une IRM cérébrale ou à défaut un scanner cérébral avec angio scanner des artères à destination cérébrale) et l'avis d'un neurologue expert et d'autre part la mise en route rapide des mesures de prévention secondaire qui passe par l'identification de l'étiologie. Si la prévention secondaire des (AIT) de cause identifiée est bien codifiée, celle des AIT dont l'étiologie demeure indéterminée, reste sujette à discussion.

Nous proposons une synthèse de la littérature et des recommandations quant à la prise en charge de l'AIT notamment d'origine indéterminée.

II Définitions

Avec l'arrivée de la thrombolyse intraveineuse en 1995 aux Etats-Unis et en 2002 en France, réalisée initialement dans les trois premières heures de l'infarctus cérébral (actuellement dans les 4.5 premières heures), la définition clinique de l'AIT comme un déficit neurologique spontanément régressif en 24 heures n'était plus opérationnelle. De plus, les études ont montré que la grande majorité des AIT duraient en fait quelques minutes et généralement moins d'une heure. Aussi en 2002, une nouvelle définition a été proposée : déficit neurologique focal transitoire, d'installation brutale, en rapport avec une ischémie cérébrale, médullaire ou

rétinienne, sans nécrose tissulaire⁽³⁾. On abandonne la limite temporelle arbitraire inférieure à 24 heures, puisqu'un tiers des AIT présentent à une heure, des anomalies sur l'IRM cérébrale en séquence Diffusion⁽⁴⁾.

II Diagnostic positif

Diagnostic clinique

Poser le diagnostic d'AIT peut être difficile même pour les neurologues vasculaires experts. Du fait de la régression des symptômes, les patients sont souvent examinés à distance, alors que les signes ont disparu, et l'examen neurologique est le plus souvent normal⁽⁵⁾. La durée des AIT est variable, de quelques secondes à une heure. Ce caractère fugace peut ne pas inquiéter le patient, et complique le niveau de fiabilité du diagnostic qui est rétrospectif⁽⁶⁾, se basant, essentiellement, d'une part sur l'interrogatoire du patient et des témoins de l'épisode, et d'autre part sur l'interprétation par un neurologue vasculaire expert des faits relatés par le patient^(6,7).

Cette étape cruciale de la prise en charge permet d'orienter le diagnostic, et d'éliminer dans certains cas, une origine non vasculaire à des symptômes neurologiques transitoires pouvant mimer un AIT, tels une hypoglycémie, une syncope, un ictus amnésique, une aura migraineuse (20%), un vertige périphérique, une crise épileptique ou un trouble somatoforme (7%). Selon les études, jusqu'à 60% des patients adressés pour suspicion d'AIT, ont un diagnostic final différent⁽⁷⁾.

Place de l'imagerie cérébrale

La pratique de l'imagerie cérébrale au décours d'un AIT a un double intérêt diagnostique et pronostique, elle permet d'éliminer un accident ischémique cérébral (AIC) constitué ainsi que certaines causes non vasculaires (4,7).

Parmi les 1532 patients recensés, dans les études par Nadarajan et al, on retient le diagnostic d'AIT certain ou possible chez 75% des patients. Dans 22% des cas, il s'agissait d'une cause non vasculaire, alors qu'un AIC mineur constitué est retrouvé dans 3% des cas (7). En effet, des anomalies en hyper signal sur la séquence Diffusion en rapport avec une lésion ischémique constituée, ont été rapportées chez 35 à 67% des patients chez lesquels on avait évoqué initialement le diagnostic d'AIT, ce taux est d'autant plus important que la durée des symptômes a été plus longue (7).

Certaines études se sont intéressées à évaluer la rentabilité de l'IRM ou du scanner cérébral comme premier examen radiologique à pratiquer en urgence devant une symptomatologie d'AIT (4,8).

Des causes non vasculaires peuvent être éliminées par la simple pratique du **scanner cérébral**. En effet, dans 1 à 5 % des patients chez qui on avait évoqué le diagnostic clinique d'AIT, le scanner cérébral concluait à un diagnostic différent. Il a été décrit la présence d'un abcès cérébral, d'une tumeur cérébrale compliquée de saignement ou de nécrose (4,7), d'une hémorragie méningée, d'un hématome sous dural (6) ou d'une malformation artério-veineuse (7). Cet examen retrouve une lésion ischémique concordante avec la clinique dans 4 à 28% des cas. Quoiqu'il soit difficile de préciser l'ancienneté des lésions et de dépister des lésions ischémiques de la fosse postérieure sur le scanner cérébral, cet examen reste actuellement le plus accessible en urgence.

L'IRM cérébrale est plus sensible pour la détection de lésions ischémiques constituées anciennes ou récentes. Selon les études, elle a permis de mettre en évidence la présence d'AIC dans 46 à 81 % des AIT cliniques (4). Cet examen est aussi plus fiable pour la mise en évidence de micro saignement ou de tatouage cortical dans le cadre d'angiopathie amyloïde, pathologie du sujet âgé pouvant se manifester par des épisodes transitoires de déficits neurologiques stéréotypés, en rapport avec des crises épileptiques partielles ou une dépression corticale envahissante, symptomatiques du saignement cortical. Ce tatouage d'hémosidérine au niveau cortical est d'une grande valeur prédictive de la survenue de saignement intracérébral (7). La présence de ces anomalies à l'IRM cérébrale est aussi d'une grande valeur pratique, contre-indiquant la mise sous traitement anticoagulant ou antiagrégant (4,7).

Dans certains cas, des manifestations paroxystiques pouvant mimer un AIT sont liées à la présence à l'IRM cérébrale de

lésions de démyélinisation (7). Selon les recommandations de l'**American Heart Association/American Stroke Association** (AHA-ASA), l'imagerie cérébrale doit être réalisée le plus rapidement possible, dans les 2 heures suivant l'installation des symptômes, de préférence une IRM cérébrale avec séquence Diffusion. A défaut un scanner cérébral sera pratiqué pour essentiellement éliminer un saignement et éventuellement fournir des éléments d'ordre pronostique tels que la présence d'une sténose carotidienne ou d'une importante leucoarrose (4).

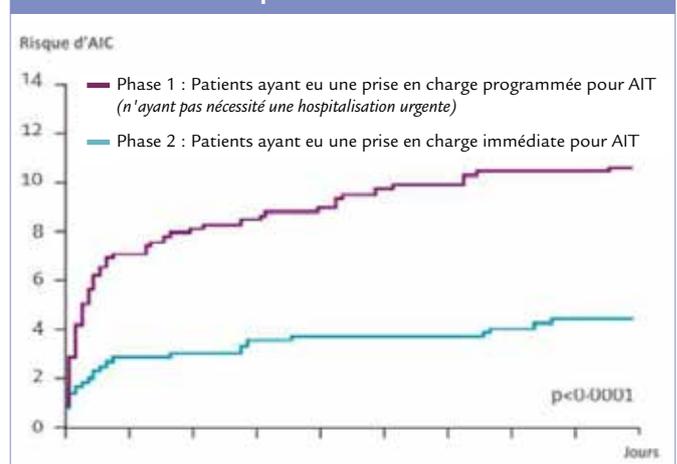
En résumé l'IRM cérébrale est l'examen le plus rentable et le plus recommandé en première intention devant une suspicion d'AIT. Cependant, dans la pratique quotidienne actuellement l'accès à l'IRM cérébrale est plus difficile que le scanner cérébral. Ainsi, à défaut d'IRM cérébrale accessible en urgence un scanner cérébral associé au mieux d'un angioscanner des artères cervicales et intracrâniennes doit être réalisé en urgence.

Pronostic : évaluation du risque de récurrence

Évaluation clinique : le score ABCD2

L'AIT constitue un véritable syndrome de menace. Le risque de survenue d'AIC passe de 5% à 7 jours à 8% à un mois puis à 10-13% dans les 3 mois suivant l'AIT (figure 1), dont la moitié surviennent dans les 48 premières heures (1,7). Le but de l'évaluation de ce risque permettrait d'identifier les patients à haut de risque de survenue d'AIC et d'adapter une prise en charge thérapeutique précoce en prévention secondaire.

FIGURE 1 : Evolution temporelle du risque de survenue d'infarctus cérébral après un AIT (1)



Plusieurs scores ont été établis pour évaluer le risque de survenue précoce d'AIC constitué après un AIT, dont le **score ABCD2** (4,7,9).

De nombreuses sociétés savantes se sont basées sur ce score pour adapter la prise en charge des AIT. Ainsi, l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) préconise d'hospitaliser tout AIT vu dans les 72 heures s'il présente un score ABCD2 = 3 ⁽⁴⁾.

Le score ABCD2 a connu des développements ultérieurs avec l'adjonction de deux facteurs pronostiques supplémentaires (tableau 1) qui sont la récurrence d'un AIT en une semaine (ABCD3) et la présence de sténose artérielle (ABCD3-I).

TABLEAU 1 : Scores d'évaluation du risque de survenue d'AIC après un AIT ⁽¹⁰⁾

Score	ABCD2	ABCD3	ABCD3-I
Points			
1	Age >60	Age >60	Age >60
1	PAS<140mmHg ou PAD>90mmHg	PAS<140mmHg ou PAD>90mmHg	PAS<140mmHg ou PAD>90mmHg
1	Déficit moteur unilatéral	Déficit moteur unilatéral	Déficit moteur unilatéral
1	Troubles de la parole	Troubles de la parole	Troubles de la parole
1	10-59 minutes	10-59 minutes	10-59 minutes
2	durée>60 minutes	durée>60 minutes	durée>60 minutes
1	Diabète	Diabète	Diabète
2		Récidive AIT en une semaine	Récidive AIT en une semaine
2			Sténose ipsilatérale ≥50 %
1	Troubles de la parole	Troubles de la parole	Troubles de la parole
	Incidence d'AIC au décours d'un AIT ou d'un AIC mineur, chez les patients à haut risque		
	Score (6-7)	Score (6-9)	Score (8-13)
7 jours	10	9	14
90 jours	12	12	15
3 ans	28	28	30

Néanmoins, le score ABCD2 ne dispense pas de considérer la cause de l'AIT qui est aussi un facteur prédictif d'AIC précoce, et qui pourrait nécessiter un traitement spécifique urgent. Toute décision de non hospitalisation basée sur le score ABCD2 devrait exiger un bilan étiologique minimum pratiqué dans les 48 heures ^(4,7). Ainsi la présence d'une occlusion ou d'une sténose artérielle serrée, et la mise en évidence d'une cause cardio embolique notamment une fibrillation auriculaire sont associés à un risque élevé de survenue d'AIC ⁽⁸⁾.

Évaluation radiologique

À côté de ces données cliniques, les données de l'imagerie cérébrale sont aussi d'un grand intérêt à la fois étiologique et pronostique.

Sont corrélées à un haut risque de survenue d'AIC, la présence d'occlusion ou de sténose artérielle qui multiplie ce risque par 4 ⁽⁴⁾, ainsi que la présence de lésion ischémique aiguë à l'IRM cérébrale en séquence Diffusion, ce risque est encore plus élevé s'il s'agit de lésions ischémiques multiples, d'âge différent ^(4,8).

Selon la série de SOS-AIT ⁽⁶⁾, le taux de survenue d'AIC dans les 3 mois suivant l'AIT était de 1.3% pour les patients sans lésion ischémique constituée à l'IRM cérébrale alors qu'il était de 4.8% en cas d'AIC constitué à l'imagerie.

Dans le registre prospectif international multicentrique (TIA registry.org) qui a inclus environ 4500 patients ayant un AIT ou un AIC mineur, la présence d'infarctus cérébraux multiples était un des facteurs de risque de survenue d'AIC en analyse multi-variée (Odds Ratio en comparaison avec le risque en l'absence d'AIC est de 2.16), ainsi qu'un score ABCD2 égal à 6 ou 7 et une étiologie athéro-thrombotique ⁽¹¹⁾.

II Bilan étiologique

Une fois posé le diagnostic d'AIT, il est nécessaire d'en préciser la cause, dont dépendra, la prise en charge thérapeutique durant la phase aiguë et en prévention secondaire.

On considère que les étiologies des AIT et des AIC sont identiques, puisqu'ils constituent deux manifestations de l'ischémie cérébrale, l'une est transitoire et réversible, l'autre est permanente et irréversible.

La classification internationale TOAST des causes d'AIC, initialement développée pour un essai thérapeutique, est celle qui est la plus largement utilisée dans de nombreuses études ⁽¹²⁾. Elle classe les causes en 5 groupes, détaillées sur le tableau 2.

TABLEAU 2 : Classification TOAST des étiologies des AIC⁽¹²⁾

Athérosclérose des grosses artères

Cardiopathie emboligène

Maladie des petites artères

AIC d'autre origine déterminée

AIC d'origine indéterminée

- a - au moins 2 ou plusieurs causes potentielles identifiées
- b - investigations négatives ;
- c - investigations incomplètes

L'étiologie des AIC reste inconnue dans 15 à 40% des cas⁽¹³⁾.

D'autres classifications ont été proposées comme **la classification ASCOD** (Atherothrombosis, Small Vessel Disease, Cardiac disease, Other causes, Dissection) qui donne une image plus précise de l'état cardiovasculaire du patient⁽¹⁴⁾. En effet, dans cette classification la présence d'une athéro-thrombose, d'une pathologie cardiaque ou d'une leucopathie vasculaire est cotée absente ou présente (0 ou >0) et en cas de présence, la probabilité que cette pathologie soit responsable de l'infarctus cérébral est cotée par une valeur allant de 1: très probable (par exemple sténose carotidienne > 70% ipsilatérale à l'infarctus) à 3 : improbable (plaque sur la carotide controlatérale).

Les Guidelines proposés par l'American Heart Association/ American Stroke Association (AHA-ASA) préconisent de prendre en charge le plus tôt possible les AIT et de compléter par⁽²⁾:

- Une imagerie non invasive des vaisseaux cervico encéphaliques, le choix de l'examen (échographie Doppler, angio MR artérielle ou angio TDM cérébrale) dépend essentiellement de l'accessibilité à l'examen et de la compétence de l'opérateur. Si une endartériectomie est envisagée en présence de sténose carotidienne, il est recommandé une concordance de deux examens non invasifs.
- Une imagerie non invasive des vaisseaux intracrâniens
- Un électrocardiogramme (ECG)
- Une échographie cardiaque au moins trans thoracique (ETT),
- Un bilan sanguin complet avec bilan lipidique et glucidique

Tous les patients inclus dans le registre prospectif international multicentrique (TIA registry.org), ont eu une imagerie cérébrale (TDM ou IRM cérébrale) et des vaisseaux à destinée encéphalique, un holter ECG et une échographie cardiaque (ETT ou ETO)⁽¹¹⁾.

A l'issue de ce bilan et en l'absence de cause évidente identifiée, notamment une maladie des grosses et des petites artères, une origine cardio embolique ou d'autres causes plus rares à rechercher en fonction du contexte, se définit l'AIT cryptogénique ou AIT d'origine indéterminée.

Il est admis que l'échographie trans-œsophagienne (ETO) est plus sensible que l'ETT pour la recherche d'athérome de la crosse de l'aorte, des anomalies du septum inter auriculaire (foramen ovale perméable, septum inter auriculaire), et de thrombus de l'auricule gauche ainsi que pour l'évaluation des valvulopathies. Dans le cas particulier des AIT, la mise sous anticoagulants était indiquée chez 22% des cas après la pratique de l'ETO. Cet examen serait moins rentable après 65 ans, où les anomalies les plus rapportées sont l'athérome de la crosse de l'aorte et l'anévrysme du septum inter auriculaire⁽⁴⁾.

L'importance du monitoring cardiaque, pour le dépistage de la FA, après un AIT ou un AIC d'origine indéterminée est incontestable et a été bien documentée⁽¹⁵⁾, ainsi que la supériorité du holter rythmique de longue durée aux enregistrements courts (ECG, holter de 24 heures). En effet, un enregistrement de 24 heures permet de déceler 3% des FA, ce taux passe à 6, 9 et 11% pour un enregistrement de respectivement 7, 21 et 30 jours⁽¹⁶⁾. Différentes techniques sont utilisées dans les études pour le dépistage de la FA (17) depuis les moyens non invasifs de monitoring (18,19) aux dispositifs implantables^(16,20,21).

Ce fut l'objet de deux études multicentriques.

Dans l'étude EMBRACE⁽²²⁾ qui a inclus 572 patients âgés de plus de 55 ans, explorés pour un AIT ou un AIC cryptogéniques, le holter ECG de 30 jours a permis de déceler 45 passages en FA (≥ 30 secondes) chez 280 patients (soit 16.1%), contre 9 parmi 277 des patients (soit 3.2%) n'ayant eu que des enregistrements de 24 à 48 heures. La pratique de cet examen a permis de doubler le recours aux anticoagulants.

Dans l'étude CRYSTAL-AF ayant exploré 441 AIC cryptogéniques chez des patients de plus de 40 ans, la rentabilité du holter implantable pour la détection d'une FA ≥ 30 secondes était de 8.9 % et de 12.4% versus 1.4 et 2 % pour le monitoring standard à respectivement 6 mois et un an⁽²⁰⁾.

Il reste à démontrer la durée optimale et la technique d'enregistrement à opter. Certains auteurs privilégient le holter ECG externe aux dispositifs implantables qui représentent un moyen invasif, coûteux et peu accessible comme un examen de routine. La durée pragmatique de 30 jours est proposée pour garantir une meilleure adhérence du patient ⁽²²⁾.

Selon les recommandations de l'*American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)* ⁽²³⁾ et de la société européenne de cardiologie ⁽¹⁵⁾, **il est recommandé de pratiquer une holter ECG de longue durée (30 jours) dans les six mois suivant la survenue d'un AIT (Classe IIa, niveau d'évidence C).**

II Prévention secondaire

20 % des AIC sont précédés par des AIT ⁽⁷⁾ et tout doit être mis en œuvre le plus rapidement pour éviter la survenue d'AIC. En se basant sur l'évolution temporelle du risque de survenue d'AIC au décours d'un AIT ⁽¹⁾, la prise en charge de l'AIT est d'autant plus urgente que l'événement vasculaire est récent, particulièrement dans les 24 à 48 heures où le risque est maximal (cf. Fig 1) L'hospitalisation, idéalement en unité neuro-vasculaire (UNV), est justifiée pour la mise en route urgente du bilan étiologique et des mesures de prévention secondaire. Une récurrence de l'AIT pendant l'hospitalisation en UNV implique la réalisation urgente d'une nouvelle imagerie cérébrale à la recherche d'une occlusion artérielle amenant à envisager la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse associée à une thrombectomie mécanique par neuroradiologie interventionnelle ⁽²⁴⁾. Au-delà de 3 mois ; devant une diminution nette de ce risque de survenue d'AIC, le bilan étiologique pourra être envisagé en ambulatoire.

Il est démontré qu'au décours d'un AIT, la mise en place **d'un traitement précoce**, combinant, selon la situation clinique, la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, des antiagrégants plaquettaires, une anti coagulation efficace et une endartériectomie carotidienne permet de réduire le risque relatif de survenue d'AIC de près de 80 % ⁽¹⁾.

Ces données sont consolidées par **le registre SOS-AIT**, programme de prise en charge urgente des AIT ayant été mis en place entre 2003 et 2005, offrant une évaluation par un neurologue vasculaire ainsi qu'un bilan étiologique dans les 4 heures, suivis de la mise en place immédiate des mesures de prévention secondaire (anti hypertenseurs, statine, arrêt du tabac, anti agrégant plaquettaire et une anti coagulation efficace en cas de cause cardio embolique), le taux de survenue

d'AIC dans les 3 mois suivant l'événement était de 1.3 % pour les patients sans lésion ischémique constituée et de 4.8% en cas d'AIC constitué à l'imagerie, alors que les taux correspondants calculés par le score ABCD2 étaient respectivement de 6.1 et 7.8%, dans ce même groupe de patients. Le taux annuel de survenue d'infarctus du myocarde et de mort de vasculaire était moins important que celui rapporté dans la littérature (1.1% dans cette étude contre une taux de 2.2% dans une méta-analyse) ⁽⁶⁾.

Selon **le registre prospectif international multicentrique TIA registry.org** incluant environ 4500 patients ayant fait un AIT ou un AIC mineur, la mise en place des mesures de prévention secondaire a permis de diminuer de moitié le risque de survenue d'AIC à 2, 7, 30 et 90 jours ainsi qu'à un an en comparaison avec le taux rapporté dans la littérature (le taux de risque vasculaire à 90 jours, par exemple, était de 3.7% dans ce registre ; comparé à un taux historique de 12 à 20%).

La prévention secondaire dépend de l'identification de la cause.

Si la prévention d'un AIT de cause identifiée est en général bien codifiée, elle demeure un réel challenge pour les AIT d'origine indéterminée, particulièrement la mise en évidence d'une FA justifiant une anti coagulation efficace.

Dans le cas particulier de l'athérosclérose, elle repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires et la prescription d'antiagrégants plaquettaires. **L'administration précoce de l'aspirine** permet de diminuer le risque de survenue d'AIC (*classe I, niveau d'évidence A*), en cas d'allergie à l'aspirine, le Clopidogrel est recommandé (*classe IIa, niveau d'évidence B*), la prescription des anticoagulants est indiquée si une cause cardio-embolique est prouvée, d'où l'utilité du dépistage d'une FA (*Classe I; niveau d'évidence A*) ⁽²³⁾.

Depuis 2010, les anticoagulants oraux directs tendent à remplacer les anti-vitamines K dans la prévention secondaire de l'ischémie cérébrale en cas de FA non valvulaire, avec un meilleur profil de tolérance. Leur rôle dans la prévention des AIT d'origine indéterminée est encore mal défini, particulièrement en absence de passage en FA. **En effet, l'éventuelle efficacité des anticoagulants dans la prévention secondaire des AIC cryptogéniques a été suggérée depuis l'individualisation en 2014, d'un nouveau concept : ESUS (embolic stroke of undetermined source) rattachant la majorité des AIC cryptogéniques à une cause embolique non identifiée** ⁽²⁵⁾. Ainsi, actuellement 2 études sont en cours pour évaluer l'intérêt en prévention secondaire devant un AIC cryptogénique soit du Dabigatran (150 mg/j) soit du Rivaroxaban (15 mg/ jour) en comparaison à l'aspirine ⁽¹³⁾.

LE POINT SUR...

L'étude CHANCE a démontré que l'association Clopidogrel-Aspirine pendant les trois premières semaines après un AIT ou un AIC mineur lié à l'athérosclérose réduisait le risque de survenue ou de récurrence d'AIC à 3 mois. Cette étude a été conduite en Chine où l'incidence de l'athérome intracrânien est particulièrement élevée⁽²⁶⁾. En pratique, ces résultats renforcent les données de la littérature concernant les patients porteurs d'athérome intracrânien symptomatique pour lesquels la bi-antiagrégation sur une courte durée est préconisée. **Les nouvelles recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)**

préconisent en effet l'association Aspirine- Clopidogrel dans les 90 premiers jours d'un AIT compliquant une sténose intracrânienne de 70 à 99 % (Classe IIb, niveau d'évidence B)⁽²³⁾.

Il est recommandé la mise sous Aspirine à la découverte de FOP, les données actuelles sont insuffisantes quant à la supériorité de l'anti coagulation en l'absence de thrombose veineuse profonde (Classe IIb, niveau d'évidence B).

En se basant sur les dernières recommandations de l'AHA/ASA et sur les données de la littérature ; nous proposons une conduite à tenir pratique pour la prise en charge de l'AIT (Figure 2)

FIGURE 2 : Proposition d'algorithme concernant la prise en charge d'AIT selon les recommandations de l'AHA 2014.

