

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ – NAPOCA**

**INTERRELAȚII ÎNTRE PATOLOGIA VASCULARĂ CEREBRALĂ
ISCHEMICĂ ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT ÎN VEDEREA OBȚINERII TITLULUI
ȘTIINȚIFIC DE
DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE**

Doctorand:

Pavel – Dan Nanu

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Dumitru Tudor Zdrenghea

Cluj Napoca
2012

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ	3
Capitolul 1. Factori de risc comuni pentru bolile vasculare degenerative. Ateromatoza cerebrală și coronariană	3
1.1 Factori de risc comuni pentru bolile vasculare degenerative	3
1.1.1. Clasificarea factorilor de risc în funcție de posibilitățile terapeutice	4
1.1.2. Factorii de risc nemodificabili	4
1.1.3. Factorii de risc modificabili	7
1.2. Ateromatoza cerebrală și coronariană	15
1.2.1. Ateroscleroza. Definiție. Date generale	15
1.3. Patogeneza aterosclerozei. Mecanisme patogenice comune teritoriului arterial cerebral și coronarian	17
1.3.1. Rolul LDL colesterolului	18
1.3.2. Rolul endoteliului în aterogeneză. Disfuncția endotelială	19
1.3.3. Rolul inflamației și a răspunsului imun.	23
1.3.4. Rolul celulelor musculare netede.	25
1.3.5. Rolul plachetelor sangvine.	26
1.3.6. Evoluția plăcii de aterom	27
1.3.7. Particularități histologice în leziunile aterosclerotice	28
Capitolul 2. Interrelații între accidentul vascular cerebral ischemic și boala coronariană acută	29
2.1. Riscul de accident vascular cerebral ischemic post-infarct miocardic	29
2.1.1. Aspecte neurologice în reglarea funcțiilor cardiace	31
2.1.2. Manifestări cardiace în patologia vasculară cerebrală de cauză aterosclerotică	32
2.2. Riscul de infarct miocardic post-accident vascular cerebral ischemic	36
2.2.1. Manifestări clinice neurologice în patologia acută coronariană de tip ischemic	38
2.2.2. Ischemia miocardică	39
2.2.3. Tulburări de ritm cardiac. Fibrilația atrială.	40
2.3. Unitatea teritoriului vascular cerebral și coronarian	41
2.3.1. Modalități de abordare integrativă neuro-cardiologică a pacientului vascular	42
Capitolul 3. Rolul ecografiei carotidiene și al altor parametri în evaluarea riscului cardio-cerebro-vascular	44
3.1. Indicele de grosime intimă-medie	44
3.2. Ateromatoza și stenozele carotidiene	45
3.3. Presiunea pulsului	47
Capitolul 4. Terapia de reperfuție și antitrombotică în sindroamele coronariene acute cu sau fără denivelare de segment ST și în accidentul vascular cerebral ischemic acut	49
4.1. Terapia de reperfuție în sindroamele coronariene nSTEMI/STEMI	49
4.2. Terapia de reperfuție în accidente vasculare cerebrale ischemice	52
4.3. Terapia antitrombotică în sindroamele coronariene acute nSTEMI/STEMI și accidentul vascular cerebral ischemic constituit	53
PARTEA SPECIALĂ	56
Capitolul 5. Justificarea cercetării științifice și obiectivele generale	56
5.1. Ipoteza de lucru generală	56
5.2. Justificarea cercetării științifice	56
5.3. Obiective generale	58
5.4. Material	58
Capitolul 6. Infarctul miocardic acut complicat cu accident vascular cerebral ischemic. Analiza evoluției comparate a două loturi de subiecți	59
6.1. Obiective	59
6.2. Material și metodă	59
6.3. Rezultate	61
6.3.1. Caracteristici demografice	61
6.3.2. Analiza comparată a celor două grupuri studiate	61
6.4. Discuții.	79
6.5. Concluzii	84
Capitolul 7. Influența infarctului miocardic dezvoltat în cursul unui accident vascular cerebral ischemic acut asupra prognosticului neurologic	86

7.1. Ipoteza de lucru și obiective	86
7.2. Material și metodă	86
7.3. Rezultate	89
7.3.1. Caractristici demografice	89
7.3.2. Analiza comparată a celor două grupuri studiate în funcție de factorii de risc și istoricul de boli cardio și cerebrovasulare	90
7.4 Analiza comparată a evoluției neurologice corelată cu diverși indicatori mășurați la admiterea în studiu și în evoluție	92
7.4.1. Hiperglicemia – incidență, corelații	92
7.4.2 Hipertensiunea arterială – incidență, corelații	93
7.4.3. Indicele de grosime intimă – medie	96
7.4.4. Stenozele carotidiene la examenul eco-doppler carotidian: incidență, corelații, semnificație	98
7.4.5. Proteina C reactivă și implicațiile acesteia în prognosticul și evoluția celor două loturi de subiecți	100
7.4.6. Lipidele plasmatice – comparație între cele două grupuri; rolul acestora în prognosticul și evoluția subiecților studiați	100
7.4.7. Topografia AVC ischemic și clasificarea acestuia conform criteriilor TOAST comparativ la cele două grupuri de subiecți din studiu	101
7.4.8. Analiza comparată a scorurilor NIHSS și a mortalității la cele două grupe de subiecți (AVC ischemic și IM acut vs. AVC ischemic)	103
7.4.9. Analiza grupului de subiecți care prezintă un AVC acut complicat în evoluție cu un infarct miocardic din punctul de vedere al zilei de debut a IM acut și modificările EKG secundare	105
7.4.10. Analiza influenței unui IM acut dezvoltat în cursul unui AVC ischemic acut asupra evoluției neurologice	108
7.5. Discuții.	109
7.6. Concluzii	120
Capitolul 8. Analiza comparată a subiecților cu infarct miocardic acut complicat cu accident vascular cerebral ischemic versus subiecții care au dezvoltat un infarct miocardic în cursul unui accident vascular cerebral ischemic acut	122
8.1. Material și metodă	122
8.2. Analiza comparată a istoricului de boli cardiovasculare	122
8.3. Importanța și impactul stenozelor carotidiene	123
8.4. Analiza unor factori de risc vasculari la loturile studiate	124
8.5. Analiza comparată a evoluției neurologice și a prognosticului vital la grupurile de subiecți cu infarct miocardic acut complicat cu un AVC ischemic față de cei cu infarct miocardic dezvoltat în cursul unui AVC ischemic acut	125
8.6. Discuții	129
8.7 Concluzii	131
Capitolul 9. Concluzii finale	132
Lista de abrevieri	133
Bibliografie	135

Cuvinte cheie: infarct miocardic acut, accident vascular cerebral ischemic, ateroscleroză, prognostic, factori de risc vascular.

REZUMAT

În practica cardiologică și neurologică specialistul este frecvent confruntat cu probleme decizionale complexe. În momentul actual al medicinei, în majoritatea situațiilor, pe seama progresului investigațiilor paraclinice, dificultățile diagnostice nu mai reprezintă în mod curent un aspect delicat pentru clinician. Imagistica cerebrală prin computer tomografie, rezonanță magnetică, angiografia prin rezonanță magnetică, SPECT participă în mod decisiv la diagnosticarea eficientă a pacienților cu leziuni vasculare intracraniene. Ischemia cerebrală este evidențiable prin fiecare dintre metodele enumerate anterior, iar acestea sunt din ce în ce mai accesibile pentru pacient. Supravegherea cardiologică prin electrocardiogramă, monitorizare holter, ecocardiografie transtoracică și transesofagiană, scintigrafie, coronarografie, permite medicului cardiolog o atentă evaluare a pacientului coronarian.

Cardiologul și neurologul se intersectează cel mai frecvent din prisma patologiei ischemice a celor două teritorii vasculare. Bolile neurologice și cardiologice secundare procesului aterosclerotic se bazează în principiu pe același mecanism: ischemia. Privarea țesutului cardiac sau cerebral de oxigen, în raport cu necesitățile sale metabolice, stă la baza bolilor ischemice ale cordului și creierului. Simptomatologia pacienților coronarieni se poate intrica adesea cu simptome din partea sistemului nervos central, și invers. Elementele care pun în dificultate specialistul, cardiolog sau neurolog, sunt legate de atitudinea terapeutică și prognosticul cazului. În contextul actual de dezvoltare socio-economică, prin „accelerarea” temporală a incidenței evenimentelor cardio-cerebrovasculare, un criteriu dificil de apreciat este prognosticul cazului, vital și/sau funcțional.

Extensia procesului aterosclerotic prezintă o componentă temporală. Ateroscleroza coronariană precede pe cea cerebrală cu aproape una sau două decade. Cu toate acestea sunt suficient de multe cazurile când primele semne de ateroscleroză vin din partea sistemului nervos. Deci, ateroscleroza este o afecțiune care poate prezenta o evoluție silențioasă clinic, fără ca individul să bănuiască existența unui proces patologic atât de sever. Astfel teritoriile vasculare cerebral și coronarian pot fi și trebuie abordate integrativ, procesul aterogenetic prezentând puține variații topografice.

Debutul procesului aterosclerotic reprezintă de asemenea un punct comun de interes neurologic și cardiologic. În neurologie patologia ischemică este de aproape patru ori mai frecventă decât cea hemoragică. De aceea este bine să fie cunoscute circumstanțele de apariție a bolii ateromatoase. Debutul formării plăcilor de aterom a fost raportat încă din copilărie, ca apoi evoluția sa să fie accelerată de alți triggeri, cum ar fi factorii de risc.

Mecanismele de declanșare și de întreținere a procesului aterosclerotic sunt de asemenea comune teritoriului cerebral și coronarian. Este bine ca factorii de risc să fie cunoscuți de medicii ambelor specialități, în așa fel încât aceștia să poată interveni prompt în cazul unor astfel de bolnavi.

Suprapunând metodele de imagistică cerebrală și supraveghere cardiologică la pacienții cu risc crescut pentru boală coronariană și/sau accident vascular cerebral ischemic, se poate evalua eficient starea funcțională a patului arterial în ambele teritorii vasculare. Ulterior se poate lua o decizie atât din punct de vedere cardiologic, dar și din punct de vedere neurologic, în așa fel încât să se realizeze un diagnostic integrativ pentru ambele teritorii vasculare. Nu este justificată așteptarea apariției unui eveniment ischemic coronarian la un pacient cu accident vascular cerebral și abia apoi realizarea prevenției secundare a acestuia, și nici invers.

În acest sens trebuie avut în vedere că boala coronariană reprezintă un factor de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic și că la pacienții cu boală coronariană trebuie realizată o prevenție ischemică cerebrală eficientă. Pe de altă parte, pacientul care a prezentat deja un eveniment ischemic cerebral are un risc mai mare de a prezenta o ischemie miocardică, decât de a repeta accidentul vascular cerebral ischemic.

Pacienții neurologici și cardiologici cu patologie vasculară ischemică sunt de fapt pacienți care trebuie evaluați atât de către medicul cardiolog, cât și de cel neurolog. Colaborarea dintre cei doi specialiști va conferi mai multe șanse de supraviețuire pacientului, decât abordarea sa izolată de fiecare în parte.

Interesul pentru tema de față a fost stimulat de faptul că literatura chiar dacă menționează asocierea dintre infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral ischemic, precum și invers, nu precizează cu exactitate influența acestora asupra evoluției subiectului, mai ales pe termen scurt, până la 30 de zile.

În partea generală se prezintă datele actuale care fac referire la factorii de risc pentru bolile vasculare degenerative, la interrelațiile cunoscute între accidentul vascular cerebral ischemic și boala coronariană acută, secvențialitate temporală, risc bidirecțional. Totodată se fac precizări vis-a-vis de utilitatea unor parametri clinico-biologici în evaluarea riscului cardio-cerebro-vascular. Ultimul capitol prezintă câteva posibilități terapeutice de reperfuție și antitrombotice în infarctul miocardic acut și accidentul vascular cerebral ischemic.

În partea specială, ca obiectiv general s-a avut cuantificarea și aprecierea influenței infarctului miocardic asupra prognosticului neurologic la 30 de zile la subiecții care dezvoltă un accident vascular cerebral ischemic în cursul unui infarct miocardic acut și invers. În obiectivele secundare s-a vizat aprecierea profilului de risc cardio-cerebrovascular, influența diverselor metode terapeutice, evidențierea unor eventuali parametri cu rol prognostic.

Într-un prim studiu s-a analizat evoluția neurologică pe 30 de zile a unui lot de 47 de subiecți diagnosticați cu infarct miocardic complicat cu un accident vascular cerebral ischemic comparativ cu cea a 50 de subiecți cu diagnostic de accident vascular cerebral ischemic izolat, fără antecedente de infarct miocardic, considerat grup de control. La toți subiecții s-a efectuat determinarea glicemiei, a profilului lipidic, măsurarea presiunii arteriale și calcularea presiunii pulsului, a indicelui gleznă-braț. Toți subiecții au fost investigați prin tehnici de imaginerie cerebrală (după caz IRM, sau CT-scan), infarctul miocardic a fost confirmat ECG, enzimologic și clinic. S-au cuantificat sau calculat, următorii parametri: vârsta, sexul, antecedentele cardiovasculare și factorii de risc vasculari (tabagism, glicemie, colesterol total și fracțiuni colesterolice, indicii gleznă-braț, presiunea pulsului, presiunea arterială), clasa Killip, tipul de sindrom coronarian, intervalul de timp dintre debutul sindromului coronarian acut și instalarea accidentului vascular cerebral ischemic, scorul NIHSS; s-au recensat stenozele carotidiene. S-a notat o predominanță a patologiei sus menționate la sexul masculin și la vârsta a treia. Incidența maximă a accidentului vascular cerebral ischemic dezvoltat în cursul unui infarct miocardic acut este între ziua 3 – 4. Din istoricul de boli vasculare s-a observat că hipertensiunea arterială este mai frecvent întâlnită la subiecții cu infarct miocardic complicat cu accident vascular cerebral ischemic, dar fibrilația atrială rămâne un factor de risc independent și de prognostic negativ pentru accidentul vascular cerebral ischemic. Indicele gleznă-braț <0.9 s-a corelat cu un status neurologic mai sever pe scala NIHSS ($p < 0.001$, CI 95%, 2.571 – 6.895) la admiterea în studiu, cu valoare prognostică și în evoluție și aceasta la ambele grupuri. Presiunea pulsului mai mare de 40 nu diferă statistic ca incidență la cele două loturi, dar prezintă o valoare medie mai ridicată la subiecții cu accident vascular cerebral ischemic izolat (47.5 vs. 43.4). Prezența și nici severitatea dislipidemiei nu are rol predictiv pentru încadrarea unui subiect într-unul dintre grupuri, dar este direct corelată cu gravitatea evoluției neurologice. Topografia accidentului vascular cerebral ischemic este în principal în teritoriul carotidian pentru cei care dezvoltă un accident vascular cerebral ischemic în cursul unui infarct miocardic. Mortalitatea la cele două loturi studiate nu diferă statistic. Sindroamele coronariene STEMI se corelează cu un status neurologic mai sever la admiterea în studiu, fără a avea rol predictiv în evoluție. Din punctul de vedere al statusului neurologic, gravitatea unui accident vascular cerebral ischemic dezvoltat în cursul unui infarct miocardic acut nu a fost la fel de severă cu cea a subiecților din lotul control.

La finele acestei prime părți a cercetării s-au reținut următoarele **concluzii**: studiul actual confirmă faptul că AVC ischemic și infarctul miocardic continuă să predomine la sexul masculin; hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc important pentru asocierea unui IM acut cu un AVC ischemic; studiul de față confirmă că fibrilația atrială este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru AVC ischemic izolat; ischemia miocardică acută reprezintă un factor de risc pentru AVC ischemic și prin intermediul FiA, pe care o favorizează, influențând statusul neurologic; indicii gleznă-braț scăzut reprezintă un factor de risc pentru AVC ischemic dezvoltat în cursul unui IMA, ca marker al aterosclerozei generalizate, fiind și un factor de prognostic negativ pentru severitatea AVC ischemic; apariția unui AVC ischemic în cursul unui IMA nu se corelează direct cu prezența dislipidemiei, în schimb aceasta este în directă legătură cu severitatea AVC ischemic; sindroamele coronariene acute de tip STEMI se corelează cu o evoluție mai puțin favorabilă a AVC ischemic față de subiecții cu nSTEMI și AVC ischemic, fenomen probabil explicat prin disfuncția de pompă; la grupul de subiecți care prezintă un infarct miocardic acut complicat cu un AVC ischemic distribuția topografică a leziunilor cerebrale predomină în teritoriul carotidian, fiind probabil în legătură cu leziunile aterosclerotice extinse; rigiditatea arterială apreciată prin valorile presiunii pulsului reprezintă un factor de risc pentru AVC ischemic izolat, dar nu și pentru asocierea unui AVC ischemic la un IMA; se confirmă că asocierea AVC ischemic și IMA prezintă o mortalitate ridicată; evoluția AVC ischemic apărut în cadrul unui IMA este mai puțin severă față de cea a

subiecților cu AVC ischemic izolat, probabil prin măsurile terapeutice specifice pentru sindromul coronarian acut, dar și prin posibilitatea de intervenție rapidă a specialistului neurolog.

Un al doilea studiu a vizat relația inversă – influența asupra prognosticului neurologic la 30 de zile a asocierii unui infarct miocardic acut dezvoltat în cursul unui accident vascular cerebral ischemic acut. Au putut fi incluși 25 de subiecți care au dezvoltat un infarct miocardic acut în cursul unui accident vascular cerebral ischemic și 30 de subiecți control, doar cu accident vascular cerebral ischemic izolat. În cadrul evaluării subiecților s-au efectuat: ECG, studiu enzimologic, ecografie doppler pre-cerebrală, test calitativ pentru PCR, determinarea glicemiei la includere și la 48 de ore, marcarea valorilor TAS și TAD la includere și 48 de ore, determinarea lipidelor plasmaticice, scala NIHSS. Etiologia AVC ischemic a fost clasificată prin criteriile TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Din nou se constată o predominanță a patologiei vasculare degenerative la subiecții de sex masculin și la vârsta a treia. Infarctul miocardic a apărut cu precădere în primele 5 zile de la debutul AVC ischemic. Încărcătura personală de antecedente cardiovasculare este semnificativ mai importantă la cei care asociază cele două fenomene ischemice acute, la care se întâlnesc mai frecvent antecedente de AVC, HTA, diabet zaharat și dislipidemie. Din punct de vedere prognostic, hiperglicemia la admitere și la 48 de ore nu s-a corelat cu severitatea evoluției neurologice. Indicele de grosime intimă-medie și stenozele carotidiene nu sunt specifice unuia dintre grupuri, dar predomină la cei cu AVC și IM. Stenozele carotidiene au jucat rol de prognostic negativ la 30 de zile pentru subiecții care au asociat un infarct miocardic acut unui AVC ischemic. Inflamația, cuantificată prin PCR, este specifică grupului cu IM și AVC ischemic. Valorile raportului CT/HDL-c la cut-point-uri stabilite ca fiind egale cu media raportului pentru fiecare grup în parte (5.90 vs. 4.74) corelat cu severitatea cazurilor pe scala NIHSS nu are semnificație statistică vis-a-vis de starea neurologică a subiecților. Se observă că în grupul de pacienți cu AVC ischemic urmat de IM acut valorile medii absolute ale lipidelor plasmaticice (trigliceride, CT, HDL-c, LDL-c) sunt mai mici comparativ cu cele din grupul cu AVC ischemic izolat, cu o diferență semnificativ statistică doar în cazul HDL-c care este mai scăzut la cei cu AVC și IM cu în medie 12.90 mg/dL ($p=0.020$, CI95%, -23.73 la -2.07). Între cele două grupuri nu există diferențe statistice semnificative din punctul de vedere al topografiei AVC ischemic, dar acesta predomină în teritoriile carotidiene și aceasta indiferent de localizarea stenozei carotidiene (dreapta/stânga). Asocierea IM acut la AVC ischemic afectează starea clinică a subiecților. Aceștia prezintă o agravare a stării neurologice în medie cu 3.52 puncte pe scala NIHSS. Scorul înregistrat pe scala NIHSS după IM acut este diferit semnificativ statistic față de cel de la includere ($p=0.001$, CI95%, 4.459 la 2.581, diferența medie 3.52). Atunci când a fost comparată evoluția comparată între cele două grupuri, s-a observat că subiecții cu AVC ischemic izolat prezintă pe tot parcursul celor 30 de zile de supraveghere un status neurologic mai puțin sever pe scala NIHSS, înregistrându-se diferențe semnificativ statistice la 15 și 30 de zile. Mortalitatea este în schimb comparabilă.

Concluziile celui de-al doilea studiu, în urma analizării datelor, sunt: subiecții care dezvoltă un IMA în cursul unui AVC ischemic prezintă o „aglomerare” mai ridicată a factorilor de risc cardio-vasculari, element care subliniază afectarea multi-vasculară; hiperglicemia la debutul sau pe durata primelor 48 de ore de la începutul unui AVC ischemic reprezintă un predictor pentru riscul de a asocia un IMA; ateromatoza carotidiană și indicele de grosime intimă – medie > 0.9 cresc riscul de apariție al IMA pe parcursul unui AVC ischemic acut și reprezintă un martor al aterosclerozei extinse, corelându-se cu un prognostic neurologic mai puțin favorabil; topografia AVC ischemic nu este dependentă de localizarea leziunilor ateromatoase de la nivel carotidian, demonstrându-se de manieră indirectă etiologia multifactorială a AVC ischemic; gradul inflamației evaluat prin PCR a reprezentat un factor de risc pentru asocierea AVC ischemic – IMA, dar nu joacă rol prognostic pentru evoluția neurologică; valorile scăzute ale HDL-c reprezintă un factor favorizant pentru apariția unui IMA în cursul unui AVC ischemic; asocierea unui IMA la un AVC ischemic reprezintă un factor independent de prognostic negativ pentru evoluția neurologică, probabil prin mecanisme secundare legate de ischemia miocardică (hipodebit cardiac, tulburări de ritm și eventuale fenomene cardio-embolice suplimentare), conducând și la o creștere a mortalității.

Al treilea studiu realizează o analiză retrospectivă și comparată a datelor obținute din primele două studii, dar care vizează doar grupurile care prezintă asocierea celor două entități patologice. S-au revăzut datele a 72 de subiecți (47 care au prezentat un AVC ischemic în cursul unui IM acut și 25 care au prezentat un IM în cursul unui AVC ischemic acut). Analiza datelor a fost efectuată cu scopul de a identifica eventualii factori cu rol predictiv, sau cu specificitate pentru grupurile studiate. S-a avut în vedere și aprecierea evoluției comparate a celor două eșantioane în funcție de diverși parametri fizico-biologici și clinici. Antecedentele cardiovasculare ale subiecților

din cele două grupuri studiate nu diferă semnificativ statistic. Un parametru important pentru aprecierea riscului cerebro-vascular îl reprezintă stenozele carotidiene, independent de impactul hemodinamic, căci prezența unei plăci nestenozante, dar instabile, crește în consecință riscul de AVC ischemic homolateral prin mecanisme de embolie arterio-arterială. Nu există o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri, dar se pare că subiecții care au suferit un IM acut complicat de un AVC ischemic prezintă leziuni ateromatoase carotidiene într-un procentaj inferior (14.9% vs 32%) celor care au dezvoltat un IM acut în cursul unui AVC ischemic. Incidența bolii arteriale periferice nu diferă semnificativ statistic la cele două grupuri, dar pare să predominie la grupul care prezintă infarct miocardic acut complicat cu AVC ischemic (46.80% vs 28%). Se observă că presiunea pulsului diferă semnificativ statistic între cele două grupuri și că este mai ridicată la grupul care prezintă un AVC ischemic acut complicat cu un infarct miocardic. Profilul lipidic al celor două eșantioane de subiecți nu sunt diferite. La grupul cu infarct miocardic acut complicat cu un AVC ischemic valorile medii absolute ale colesterolului total și LDL-c depășesc pe cele din grupul cu AVC ischemic acut complicat cu infarct miocardic. Cei din urmă prezintă un raport CT/HDL-c defavorabil, precum și valori medii absolute ale HDL-c mai mici și respectiv mai mari ale trigliceridelor. Evoluția subiecților pe plan neurologic a fost apreciată pe baza scalei NIHSS la includere/internare, 15 și 30 de zile. Prezența unei stenoze carotidiene, homolaterală, sau nu leziunii ischemice, reprezintă un factor de prognostic neurologic negativ pentru subiecții din ambele grupuri. Media scorurilor NIHSS la subiecții cu axe carotidiene nestenozate este de 6.24 vs 11.20 la cei cu stenoze. La 30 de zile se observă un status neurologic cu 5 puncte mai grav pe scara NIHSS la cei din urmă, diferență semnificativ statistică. Reperfuzia miocardică practică în urgență nu a influențat de manieră importantă, sau semnificativă evoluția neurologică. În consecință, se poate afirma că evoluția neurologică este independentă de agresivitatea măsurilor terapeutice aplicate, știind că o disfuncție de pompă poate agrava o ischemie cerebrală prin fenomen de hipoperfuzie. La includere nu a existat o diferență statistic semnificativă între severitatea deficitelor neurologice la cele două grupuri, deși media scorurilor NIHSS a fost mai mare la cei care au prezentat un AVC ischemic acut complicat de un IM. La 15 zile de evoluție, există în continuare un avantaj al subiecților care au prezentat un AVC ischemic în cursul unui IM acut, cu în medie 7 puncte pe scara NIHSS, diferență semnificativă din punct de vedere statistic. La 30 de zile, diferența medie dintre scorurile NIHSS ale celor două grupuri este de 5 puncte în favoarea grupului cu infarct miocardic acut complicat de un AVC ischemic. În consecință, subiecții care suferă un AVC ischemic complicat de un infarct miocardic, la 2 până la 7 zile de la debutul infarctului cerebral, indiferent de statusul neurologic al acestora la internare, prezintă o evoluție neurologică mai puțin favorabilă și se poate concluziona că infarctul miocardic reprezintă un factor de prognostic negativ pentru evoluția neurologică. La grupul care a prezentat un infarct miocardic acut complicat de un AVC ischemic s-a observat o mortalitate de 6.38% vs 20.00% la grupul de subiecți cu AVC ischemic complicat de un infarct miocardic, fără a exista o diferență semnificativă statistică. Ordinea de succedea a celor două evenimente ischemice acute nu are importanță asupra prognosticului vital. Cu toate acestea, în cifre absolute mortalitatea este mai mare la grupul cu AVC ischemic acut urmat de IM acut. Ipoteza că această succesiune este mai dezastruoasă pentru prognosticul vital al pacientului este întărită și de faptul că la 30 de zile, supraviețuitorii, prezintă un status neurologic mai grav față de cei care au suferit un IM acut urmat de un AVC ischemic.

S-au reținut următoarele **concluzii**: între cele două grupuri nu există diferențe în profilul de risc cardiovascular, demonstrând indirect că factorii de risc pentru ateroscleroză sunt în majoritate comuni atât pentru teritoriul arterial coronarian cât și pentru cel carotidian, vertebral și cerebral; profilul lipidic nu se corelează direct cu cele două asocieri morbide, subliniind că apariția ateromatozei, generalizată în acest caz, nu implică în mod necesar o creștere absolută și/sau izolată a valorilor ale lipidelor plasmatic; prezența stenozei carotidiene nu este specifică pentru o asocieră morbidă particulară, relevând etiologia plurifactorială a AVC ischemic, dar și extensia sistemică a fenomenelor aterosclerotice. Aceasta nu are un rol predictiv pentru aprecierea riscului de IMA, sau AVC ischemic în niciunul din grupuri, dar se corelează cu o evoluție neurologică nefavorabilă. Utilizarea măsurilor de reperfuzie miocardică nu influențează evoluția neurologică la 30 de zile, precum nici rata mortalității; rata de supraviețuire la cele două grupuri este similară independent de asocierea cronologică a celor două evenimente vasculare acute. Subiecții cu infarct miocardic acut complicat cu un AVC ischemic prezintă o evoluție neurologică mai bună față de cei care dezvoltă un infarct miocardic în cursul unui AVC ischemic acut și acesta independent de alți factori.

O analiză globală, retrospectivă, din prisma obiectivelor generale a permis reținerea mai multor **concluzii finale**: nu există particularități în „încărcătura” de factori de risc cardio-

cerebrovasculari specifică celor două asocieri, subliniind că afectarea vasculară în general este difuză, sistemică și nu parcelară; factorii de risc vasculari sunt comuni în cazul bolilor cardiovasculare degenerative, inclusiv cele cerebrale; prezența stenozelor carotidiene nu s-a dovedit a fi predictivă pentru asocierea infarctului miocardic la accidentul vascular cerebral ischemic, sau invers, dar este un factor independent de prognostic neurologic negativ; asocierea unui infarct miocardic acut la un AVC ischemic, sau invers, nu influențează mortalitatea; IMA dezvoltat în cursul unui AVC ischemic reprezintă un factor de prognostic neurologic negativ independent, dezvoltarea unui AVC ischemic în cursul unui IMA având un efect mai puțin detrimental din punct de vedere al prognosticului neurologic și al supraviețuirii.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ – NAPOCA**

**INTERRELATIONS BETWEEN THE VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC
PATHOLOGY AND CARDIOVASCULAR DISEASES**

Thesis summary

PhD Student:
Pavel – Dan Nanu

Scientific coordinator:
Prof. Univ. Dr. Dumitru Tudor Zdrenghea

Cluj Napoca
2012

TABLE OF CONTENTS

THE GENERAL PART	3
Chapter 1. The risk factors for degenerative vascular disease. Cerebral and coronary atheromatosis	3
1.1 Risk factors for degenerative vascular diseases	3
1.1.1. The classification of risk factors according to the possibilities for intervention	4
1.1.2. Non-modifiable risk factors	4
1.1.3. Modifiable risk factors	7
1.2. Cerebral and coronary atheromatosis	15
1.2.1. Atherosclerosis. Definition. Background	15
1.3. The pathogenesis of atherosclerosis. Common pathogenic mechanisms of cerebral and coronary arterial territory	17
1.3.1. The role of LDL cholesterol	18
1.3.2. Role of endothelium in atherogenesis. Endothelial dysfunction	19
1.3.3. The role of inflammation and immune response.	23
1.3.4. The role of smooth muscle cells	25
1.3.5. The role of platelets	26
1.3.6. The evolution of atheroma plaque	27
1.3.7. Histological features in atherosclerotic lesions	28
Chapter 2. Interrelations between ischemic stroke and acute coronary disease	29
2.1. Cerebral ischemic stroke risk post-myocardial infarction	29
2.1.1. Neurological aspects in the regulation of cardiac functions	31
2.1.2. Cardiac manifestations of cerebral vascular pathology of atherosclerotic origin	32
2.2. The risk of myocardial infarction post-ischemic stroke	36
2.2.1. Clinical neurological pathology of acute coronary ischemia	38
2.2.2. Myocardial ischemia	39
2.2.3. Heart rhythm disorders. Atrial fibrillation	40
2.3. The unity of cerebral and coronary vascular territories	41
2.3.1. Integrative approaches of the neuro-cardiological vascular patient	42
Chapter 3. The role of carotid ultrasound and other parameters in the evaluation of cardio-cerebro-vascular risk	44
3.1. Intima-media thickness index	44
3.2. Atheromatosis and carotid stenosis	45
3.3. Pulse pressure	47
Chapter 4. Reperfusion and antithrombotic therapy in acute coronary syndromes with or without ST segments elevation and acute ischemic stroke	49
4.1. Reperfusion therapy in coronary NSTEMI / STEMI syndromes	49
4.2. Reperfusion therapy in ischemic stroke	52
4.3. Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes NSTEMI / STEMI and ischemic stroke	53
THE SPECIAL PART	56
Chapter 5. The justification of scientific research and general objectives	56
5.1. General working hypothesis	56
5.2. Justification of the research	56
5.3. General Objectives	58
5.4. Material	58
Chapter 6. Myocardial infarction complicated by ischemic stroke. The compared analysis of two groups of subjects	59
6.1. Objectives	59
6.2. Materials and methods	59
6.3. Results	61
6.3.1. Demographics	61
6.3.2. Comparative analysis of the two studied groups	61
6.4. Discussions	79
6.5. Conclusions	84
Chapter 7. The influence of the myocardial infarction developed during an acute ischemic stroke on the neurological outcome	86
7.1. Working hypothesis and objectives	86
7.2. Materials and methods	86

7.3. Results	89
7.3.1. Demographics	89
7.3.2. Comparative analysis of the two study groups according to risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease history	90
7.4 Comparative analysis of the neurological outcome related to various indicators measured at admission to the study and in evolution	92
7.4.1. Hyperglycemia - incidence, correlations	92
7.4.2 Hypertension - incidence, correlations	93
7.4.3. Intima-media thickness index	96
7.4.4. Carotid stenosis in Doppler exam: incidence, correlation, significance	98
7.4.5. C-reactive protein and its implications for the prognostic and the evolution of the two groups	100
7.4.6. Plasma lipids – a comparison between the two groups; their role in the prognostic and the evolution of the subjects	100
7.4.7. The compared stroke topography and its classification according to TOAST criteria for the two groups	101
7.4.8. Comparative analysis of NIHSS scores and mortality in the two groups of subjects	103
7.4.9. The analysis of the subjects that suffered a stroke complicated by an acute myocardial infarction in terms of the day of onset of acute MI and ECG changes	105
7.4.10. The analysis of the impact on the neurological outcome of an acute MI developed during an acute ischemic stroke	108
7.5. Discussions	109
7.6. Conclusions	120
Chapter 8. Comparative analysis of the subjects with acute myocardial infarction complicated by an ischemic stroke versus subjects who developed a heart attack during an acute ischemic stroke	122
8.1. Materials and methods	122
8.2. Comparative analysis of the cardiovascular history disease	122
8.3. The importance and the impact of carotid stenosis	123
8.4. The analysis of the vascular risk factors in the two studied groups	124
8.5. The comparative analysis of the neurological evolution and the vital prognostic in the groups of subjects with acute myocardial infarction complicated by a stroke versus subjects with myocardial infarction developed during an acute ischemic stroke	125
8.6. Discussions	129
8.7 Conclusions	131
Chapter 9. Conclusions	132
List of abbreviations	133
References	135

Key words: myocardial infarction, cerebral ischemic stroke, atherosclerosis, prognostic, vascular risk factors.

SUMMARY

In the neurological and cardiological practice the specialists are often confronted with complex decisional problems. In the actual stage of medicine evolution, in most of the situations, by the means of paraclinical investigations, the diagnostic difficulties do no represent anymore a difficult issue for the clinician. The cerebral imaging techniques such as computed tomography, magnetic resonance, angiography by magnetic resonance, SPECT participate in a decisive way in the diagnosis of patients with cerebral vascular lesions. The cerebral ischemia is noticeable with any of the above mentioned techniques, which are largely available nowadays. The cardiological surveillance by the means of electrocardiography, holter monitoring, trans-thoracic, or trans-esophageal echocardiography, scintigraphy, coronarography, offers the cardiologist's a close evaluation of the coronary patient.

Often, the neurologist and the cardiologist do overlap in their clinical practice and that is mostly due to the ischemic pathology of the two vascular territories. The neurological and cardiological disorders secondary to the atheroscleortic process are mainly based on the same principle: ischemia. The lack of oxygen in the cardiac or cerebral tissue compared to the metabolic necessities is at the base of the heart and brain ischemic diseases. The symptoms of the coronary patients may often intricate with neurological symptoms, and vice-versa. The elements that create difficulties for the cardiologist, or the neurologist, are those that refer to the therapeutic measures to be adopted and to establishing the prognostic. In the actual socio-economical context, by the "acceleration" of the incidence of the cardio-cerebovascular diseases, appreciating the vital and functional prognostic of a case remains a difficult task.

The extent of the atheroscleortic process presents a particular temporal sequence. The coronary atherosclerosis precedes the cerebral one by one or two decades. Even so there are sufficient situations in which the first symptoms of atherosclerosis are coming from cerebral tissue. The atherosclerosis may represent a disease that might be clinically silent, without any hint for the individual referring to such a severe pathological process. Thus, the coronary and cerebral arterial territories must be approached using an integrative manner, the atheroscleortic process presenting only few topographical variations.

The onset of the atheroscleortic process represents a common point of interest for neurology and cardiology. In neurology the ischemic diseases are four times more frequent than hemorrhagic ones. That is why it is important to recognize the apparition circumstances for the atheroscleortic disease. The onset of the atheromatous plaques was reported even since infancy, so that afterwards to have the evolution altered and accelerated by other triggers, such as the risk factors.

The mechanisms of the onset and the processes that promote the evolution of the atherosclerosis are common for the cerebral and coronary vascular territories. It is important to physicians of both specialties to well know the risk factors, so they may intervene promptly in such cases.

By superposing the cerebral imaging techniques and the cardiological surveillance measures in subjects at high risk for coronary and/or cerebral stroke, the functional state of the arteries may be evaluated and this for both territories. Thus, in a second time a decision may be adopted as well as by the cardiologist, as by the neurologist, so that an integrative diagnostic is made for both vascular territories. It is not justified to wait that a coronary event occurs in a subject with cerebral stroke and only afterwards propose the necessary secondary prevention measures, and nor vice-versa.

The coronary ischemic heart disease should be considered a risk factor for stroke and the subjects with coronary heart disease should benefit of an intense prophylaxis for ischemic cerebral events. On the other hand, the patients that already presented a cerebral stroke have a higher risk for a myocardial infarction than to repeat the cerebral stroke.

The vascular neurological and cardiological patients need to be evaluated by both specialists. The collaboration between the two specialists will certainly offer more chances of survival, than an isolated, unilateral approach.

The interest for the here above mentioned theme was stimulated by the fact that even if the literature mentions the association between the myocardial infarction and the cerebral stroke, and vice-versa, it does not precise their influence on the subject's evolution, especially at short term – 30 days.

In the general part of the thesis are presented the actual literature data referring to the risk factors for the vascular degenerative diseases, the actual known interrelations between stroke and acute coronary syndromes, the temporal sequences of association, the bi-directional risk. There is reviewed the utility of the usage of certain clinical and biological markers used for the evaluation of the cardio-cerebro-vascular risk. The last chapter presents some reperfusion and antithrombotic treatment measures in acute myocardial infarction and stroke.

In the research section, the general objective was the quantification and the appreciation of the influence on the 30 days neurological prognostic of a myocardial infarction in subjects that develop an acute cerebral ischemic stroke during an acute myocardial infarction and vice-versa. As secondary objectives the thesis proposed to appreciate the cardio-cerebro-vascular risk profile, the influence of diverse therapeutic measures, and the was tried the identify eventual parameters with predictive role.

A first study analyzed the neurological evolution of 47 subjects diagnosed with myocardial infarction complicated with a cerebral ischemic stroke at 30 days and 50 subjects with isolated ischemic stroke. The latter did not have a positive history for myocardial infarction and were considered as control group. In all subjects were monitored the blood sugar levels, lipid profile, blood pressure, the pulse pressure and the ankle-brachial index were calculated. All the subjects were investigated by brain imaging techniques (upon necessity MRI, CT scan). The myocardial infarction was confirmed on ECG, on clinics and laboratory (enzymes). The following parameters were quantified, or calculated: age, sex, cardiovascular history and risk factors (smoking, glycemia, total cholesterol and cholesterol fractions, the ankle-brachial index, pulse pressure, blood pressure), the Killip class, the type of coronary syndrome, the time laps between the onset of the myocardial infarction and the onset of the cerebral stroke, the NIHSS score; the carotid stenosis were reviewed. The above mentioned clinical association was most frequently observed in third age male subjects. The maximal incidence for cerebral stroke occurred during an acute myocardial infarction was between day 3 and 4. In the cardiovascular burden, the hypertension is most frequently noticed in the subjects with myocardial infarction and stroke, but the atrial fibrillation remains an independent and negative prognostic factor for stroke. The ankle-brachial index < 0.9 correlated with a more sever neurological status on the NIHSS scale, and this since the admission in the study, maintaining its prognostic value in evolution in both groups ($p < 0.001$, CI 95%, 2.571 – 6.895). A pulse pressure higher than 40 was noticed in both groups, without having a statistically significant difference, but higher raw values were observed in the subjects with isolated stroke (47.5 vs. 43.4). Nor the presence, neither the severity of the dyslipidemia had a predictive role in classifying a subject in a group, but was directly correlated to the severity of the neurological status. The stroke's topography was mainly in the carotid territory for those with myocardial infarction and stroke. The two groups' mortality is not statically different. The STEMI coronary syndromes correlate to a more severe neurological status at admission, without having a predictive role in evolution. As far as for the neurological status, the severity of a stroke that occurred during an acute myocardial infarction is milder than the one of the control group's subjects.

At the end stage of this first study, the following **conclusions** were drawn: the actual study confirms the fact that the cerebral stroke and the myocardial infarction continue to predominate in third age males; the hypertension represents a risk factor for the association of a cerebral stroke to an acute myocardial infarction; one of the most important risk factors for isolated cerebral ischemic stroke is atrial fibrillation; the myocardial ischemia is a risk factor for stroke also by the means of atrial fibrillation which is favored, influencing the neurological status; a low ankle-brachial index represents a risk factor for cerebral strokes developed during acute myocardial infarction, and is a marker of generalized atherosclerosis, being also a negative prognostic factor for the stroke's severity; the onset of a stroke during an acute myocardial infarction does not correlate to the presence of dyslipidemia, but the neurological evolution is directly correlating to it; the STEMI correlate to a more severe evolution of the cerebral stroke when compared to nSTEMI, phenomena probably explained by the pump dysfunction; the topography of the stroke predominate in the carotid territory for the subjects with cerebral stroke and acute myocardial infarction, being probably linked to the extended atheromatous lesions; the arterial rigidity appreciated by the pulse pressure's values represents a risk factor for ischemic isolated stroke, but not for the association stroke – myocardial infarction; the study confirms that the association myocardial infarction – stroke has a high mortality; the evolution of the subjects with stroke occurred during an acute myocardial infarction is less severe when compared to the one of the stroke only subjects, probably due to the rapid time reaction of the neurologist.

A second study referred to the inverse relation: the influence of a myocardial infarction developed during an acute ischemic cerebral stroke on the 30 days neurological status. There were included 25 subjects with acute cerebral ischemic stroke that developed an acute myocardial infarction, as well as 30 subjects with isolated cerebral ischemic stroke, as control group. The evaluation comprised: ECG, enzymological study, pre-cerebral Doppler, qualitative test for CRP, glycemia control at admission and at 48 hours, blood pressure monitoring, plasma lipid values, NIHSS score. The etiology of the cerebral ischemic strokes was classified upon the TOAST criteria (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). The degenerative vascular diseases predominated in males and third age subjects. The myocardial infarction occurred mostly in the first 5 days from the stroke's onset. The cardiovascular burden is significantly more important in the subjects that associate the two acute ischemic phenomena, group in which is noticed a higher incidence in the medical history of stroke, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Admission and 48 hours hyperglycemia did not correlate to the severity of the neurological evolution. The intimal-media thickness and the carotid stenosis are not specific for any of the groups, but predominate in those with stroke and AMI. The carotid stenosis had a predictive role for an unsatisfactory neurological evolution at 30 days in the group of subjects with myocardial infarction associated to a stroke. The inflammation, quantified by the presence of the CRP, is specific for the group with stroke and AMI. The values of the TC/HDL-c ratio at cut-points equals to the mean value for each group (5.90 vs. 4.74) correlated to the neurological evolution had no statistical significance. It is observed that in group of subjects with stroke followed by an acute myocardial infarction the mean values of plasma lipids (TC, HDL-c, LDL-c) were lower than those of the group of stroke only subjects, with a statistical signification for the HDL-c which was with 12.09 mg/dL lower in stroke and AMI subjects ($p=0.020$, CI95%, -23.73 la -2.07). There are no statistical differences in between the two groups regarding the stroke's topography, but is remarked a predominance in the carotid territory and this regardless the localization of the carotid stenosis (right/left). The association of a myocardial infarction influences the clinical evolution. The subjects that associate a myocardial infarction to a cerebral stroke present an aggravation by 3.52 points on the NIHSS of the neurological status included. The NIHSS scores after the occurrence of the myocardial infarction are significantly different when compared to the ones at admission ($p=0.001$, CI95%, 4.459 la 2.581, mean difference 3.52). When it was compared the evolution of the two groups, it was noticed that the subjects with isolated cerebral stroke present all along the 30 days of evolution a less severe neurological status appreciated on the NIHSS, at 15 and 30 days being statistically significant.

After data analysis, the **conclusion** drawn from this second study are: the subjects that associate a myocardial infarction to cerebral stroke present an higher "aggregation" of vascular risk factors, information that underlines the multi-vascular character of the pathology; hyperglycemia at admission and at 48 hours from the onset of the stroke represents a predictor for the appreciation of the risk of associating an acute myocardial infarction in evolution; the carotid atherosclerosis and the intimal-media thickness > 0.9 increase the risk of associating an acute myocardial infarction during a cerebral ischemic stroke and represents a marker of the extension of atherosclerosis, also being correlated to a more severe neurological evolution; the stroke's topography is not dependent to the carotid atheromatous lesions, proving in an indirect manner the varied mechanisms implied in the stroke's etiology; the inflammation was appreciated by the presence of the CRP which finally represented a risk factor for the association stroke - AMI, but without playing a prognostic role in the neurological evolution; the low values of HDL-c favor the onset of a AMI during an acute stroke; the association of AMI during an acute stroke represents an independent negative neurological prognostic factor, probably due to mechanisms linked to the myocardial ischemia (diminished cardiac output, arrhythmias, eventual supplementary cardio-embolic events), also leading to a rise in mortality.

A third study was designed for a retrospective and compared analysis of the data from the first two studies. It evaluated the groups of subjects that presented the association of the two pathological entities: AMI - stroke. Data from 72 subjects were reviewed (47 with AMI and that developed a stroke and 25 with stroke that suffered an AMI). The data analysis was performed on the purpose of eventually identifying predictive, or specific factors for one of the groups. It was also appreciated the compared evolution of the two groups considering the role of several physical, biological and clinical parameters. The cardiovascular history did not differ. The carotid stenosis are an important parameter for the appreciation of the cerebrovascular risk, independently from the hemodynamic impact, because an unstable plaque, without an obvious impact in the arterial lumen amplifies the risk of homolateral stroke by arterial emboli. There was no statistical significant difference between the two groups, but it seems that the subjects that present an AMI complicated by a stroke present a lower incidence of carotid plaques (14.9% vs 32%). The incidence

of peripheral arterial disease is not different in the two groups, but predominates in the AMI subjects that associated a stroke (46.80% vs 28%). The pulse pressure does not vary in the two groups in a statistically significant manner; it is higher in the subjects with stroke that suffered an AMI. The lipid profiles of the two groups are similar. In the group of subjects with AMI followed by a stroke the absolute total cholesterol and LDL-c values are higher. The subjects with stroke and AMI in occurrence have a higher TC/HDL-c ratio as well as lower average values of the HDL-c and higher triglycerides. The neurological evolution was appreciated by the mean of the NIHSS scale at admission, 15 and 30 days. The presence of a carotid stenosis, homolateral or not to the stroke, represented a negative prognostic factor for the neurological evolution. The mean NIHSS scores in subjects without carotid stenosis was 6.24 vs 11.20 in the subjects with carotid stenosis. In evolution, at 30 days there persists a 5 points difference on the scale, also statistically significant. The myocardial reperfusion techniques did not influence the neurological outcome, so that it may be considered that the neurological evolution is independent of the therapeutic measures applied in emergency, knowing that a low heart output may aggravate a cerebral stroke. At inclusion it was no statistically significant difference in the neurological status in the two groups, even if the mean NIHSS scores were higher in the stroke subjects that suffered an AMI. At 15 days of evolution there persists an advantage of 7 points in favor of subjects that suffered a stroke during an AMI, difference statistically significant. At 30 days the difference in the mean NIHSS scores of the two groups is of 5 points in favor of AMI subjects that developed secondarily a cerebral stroke, which is also statistically significant. In the subjects with stroke that suffered an AMI the neurological outcome not as good as that in the group of subjects that presented first an AMI and then a stroke. The acute myocardial infarction occurred during a stroke represents a negative neurological prognostic factor. The mortality in AMI complicated with a stroke group was 6.28% vs 20.00% in stroke followed by AMI group, difference with no statistical significance and thus it may be inferred that the chronological order of the two events do not influence the survival. However, in absolute values, the mortality was higher in stroke followed by AMI group, leading to the deduction that this chronological suite is more deleterious for the vital prognostic at 30 days, the surviving subjects having a more severe neurological status.

The following **conclusions** were drawn: there are no statistical differences in the cardiovascular history, indirectly proving that most of the risk factors for atherosclerosis are common for the cerebral, vertebral and the coronary territory; the lipid profile does not correlate to the two morbid associations, underlying that the apparition of atherosclerosis is generalized does not necessitate a clear and / or isolated increase in the lipid values. The presence of carotid stenosis is not specific for neither morbid association, showing the wide-ranging etiology of stroke and also revealing the systemic extension of the atherosclerosis, but do not have a predictive role for the appreciation of the IMA risk, or stroke in neither of the groups, but it correlates to a less favorable neurological evolution. The use of myocardial reperfusion techniques do not influence the neurological outcome at 30 days, nor the mortality. The survival is similar and independent of the chronological succession of the events. The subjects with AMI that develop a stroke present a better neurological outcome independently of other factors.

A global and retrospective analysis from the point of view of main objectives allowed to draw the following **final conclusions**: there are no particularities in the two groups concerning the cardiovascular history, underlying that the vascular injury is diffuse, systemic and not limited; the vascular risk factors are common in the case of degenerative cardiovascular diseases, as well as cerebral ones; the carotid stenosis did not prove predictive for the association of AMI – stroke, but are an independent negative neurological prognostic factor; the association of an AMI to a stroke, or vice-versa, does not influence the mortality; an AMI developed during a cerebral stroke represents an independent negative neurological prognostic factor, while the occurrence of a stroke during an AMI has a less deleterious effect on the neurological prognostic and survival.

**UNIVERSITE DE MEDECINE ET PHARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ – NAPOCA**

**INTER-RELATIONS ENTRE LA PATHOLOGIE VASCULAIRE CEREBRALE
ISCHEMIQUE ET LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES**

RESUME DE LA THESE DOCTORALE

Doctorand:

Pavel – Dan Nanu

Directeur de thèse:

Prof. Univ. Dr. Dumitru Tudor Zdrenghea

Cluj Napoca
2012

TABLE DES MATIERES

LA PARTIE GENERALE	3
Chapitre 1. Les facteurs de risque pour les maladies vasculaires dégénératives : l'athéromatose cérébrale et coronarienne	3
1.1. Les facteurs de risques pour les maladies vasculaires génératives	3
1.1.1. Classification des facteurs de risque en fonction des possibilités d'intervention thérapeutique	4
1.1.2. Les facteurs de risques non modifiables	4
1.1.3. Les facteurs de risques modifiables	7
1.2. L'athéromatose cérébrale et coronarienne	15
1.2.1. L'athérosclérose . Définition. Généralités	15
1.3. La pathogenèse de l'athérosclérose. Mécanismes pathogéniques communs entre le territoire artériel cérébral et coronarien	17
1.3.1. Le rôle du LDL cholestérol	18
1.3.2. Le rôle de l'endothélium dans athérogénèse. Le dysfonctionnement endothélial	19
1.3.3. Le rôle de l'inflammation et de la réponse immune	23
1.3.4. Le rôle des cellules musculaires lisses	25
1.3.5. Le rôle des plaquettes	26
1.3.6. L'évolution de la plaque d'athérome	27
1.3.7. Particularités histologiques dans les lésions athérosclérotiques	28
Chapitre 2. Interrelations entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et la maladie coronarienne aiguë	29
2.1. Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique post-infarctus myocardique	29
2.1.1. Aspects neurologiques dans le contrôle des fonctions cardiaques	31
2.1.2. Manifestations cardiaques dans la pathologie vasculaire cérébrale d'étiologie athérosclérotique	32
2.2. Le risque d'infarctus du myocarde post-accident vasculaire cérébral ischémique	36
2.2.1. Manifestations cliniques neurologiques dans la pathologie aiguë coronarienne de type ischémique	38
2.2.2. L'ischémie myocardique	39
2.2.3. Les troubles du rythme cardiaque. Fibrillation auriculaire	40
2.3. L'unité entre le territoire vasculaire cérébral et coronarien	41
2.3.1. Modalités d'approche intégrative neuro-cardiologique du patient vasculaire.	42
Chapitre 3. Le rôle de l'échographie carotidienne et d'autres paramètres dans les relations du risque cardio-cérébro-vasculaire.	44
3.1. L'épaisseur intima-media.	44
3.2. L'athéromatose et les sténoses carotidiennes.	45
3.3. La pression du pouls	47
Chapitre 4. La thérapie de reperfusion et antithrombotique dans les syndromes coronariens aigus avec ou sans sous-dénivellation du segment St et l'accident vasculaire cérébral ischémique	49
4.1. La thérapie de reperfusion dans le syndrome coronarien NSTEMI / STEMI	49
4.2. La thérapie de reperfusion dans les axes non vasculaires cérébraux ischémiques	52
4.3. La thérapie antithrombotique dans les syndrome coronariens aigus NSTEMI / STEMI et l'accident vasculaire cérébral ischémique constitué	53
LA PARTIE SPECIALE	56
Chapitre 5. La justification de la recherche actuelle et les objectif généraux	56
5.1. L'hypothèse générale	56
5.2. La justification de la recherche scientifique	56
5.3. Objectif généraux	58
5.4. Matériel	58
Chapitre 6. L'infarctus du myocarde compliqué d'un accident vasculaire cérébral ischémique. L'analyse de l'évolution comparative de deux groupes de sujets.	59
6.1. Objectifs	59
6.2. Matériel et méthode	59
6.3. Résultats	61

6.3.1. Caractéristiques démographiques	61
6.3.2. L'analyse comparative des deux groupes étudiés	61
6.4. Discussions	79
6.5. Conclusions	84
Chapitre 7. L'influence de l'infarctus du myocarde développé au cours d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu sur le pronostic neurologique	86
7.1. L'hypothèse du travail et objectifs	86
7.2. Matériel et méthode	86
7.3. Résultats	89
7.3.1. Caractéristiques démographiques	89
7.3.2. L'analyse comparative des deux groupes en fonction des facteurs de risque et l'historique de maladie cardio-cérébro-vasculaire.	90
7.4. L'analyse comparative de l'évolution neurologique corrélée avec divers paramètres mesurés à l'admission en étude et en évolution	92
7.4.1. Hyperglycémie – fréquence , corrélation	92
7.4.2. Hypertension artérielle – fréquence , corrélations	93
7.4.3. L'épaisseur intima-média	96
7.4.4. L'incidence des sténoses carotidiennes à l'examen écho-doppler carotidien : fréquence, corrélation, signification	98
7.4.5. Protéine C réactive et ses implications dans le pronostic et l'évolution des deux groupes de sujets	100
7.4.6. Les lipides plasmatiques – comparaison entre les deux groupes ; leur influence sur le pronostic et l'évolution des sujets	100
7.4.7. La topographie de l'AVC ischémique et sa classification selon les critères TOAST comparativement dans les deux groupes étudiés	101
7.4.8. L'analyse comparée des scores NIHSS et de la mortalité dans les deux groupes (AVC ischémique et IM aigu, vs AVC ischémique)	103
7.4.9. L'analyse du groupe des sujets qui présentent AVC aigu compliqué en évolution d'un infarctus du myocarde du point de vue de la date du début de l'ischémie myocardique et les modifications ECG secondaires	105
7.4.10. L'analyse et l'influence d'un IM aigu développé au cours d'un AVC ischémique du point de vue de l'évolution neurologique	108
7.5. Discussions	109
7.6. Conclusions	120
Chapitre 8. L'analyse comparative des sujets qui présentent un infarctus du myocarde aigu compliqué d'un accident vasculaire cérébral ischémique, versus sujets qui ont développé un infarctus myocardique au cours d'un AVC ischémique aigu	122
8.1. Matériel et méthode	122
8.2. L'analyse comparative de l'historique des maladies cardio-vasculaires	122
8.3. L'importance et l'impact des sténoses carotidiennes	123
8.4. L'analyse de certains facteurs de risque vasculaires dans les groupes étudiés	124
8.5. L'analyse comparative de l'évolution neurologique et du pronostic vital dans le groupes de sujets avec infarctus du myocarde aigu compliqué d'un AVC ischémique vs sujets avec infarctus myocardique développé au cours d'un AVC ischémique aigu	125
8.6. Discussions	129
8.7. Conclusions	131
Chapitre 9. Conclusions finales	132
Liste d'abréviations	133
Bibliographie	135

Mots clés : infarctus du myocarde aigu, accident vasculaire cérébrale ischémique, athéromatose, pronostic, facteurs de risques vasculaires.

RESUME

Dans la pratique cardiologique et neurologique, le spécialiste est fréquemment confronté à des problèmes décisionnels complexes. Dans le stade actuel de la médecine, dans la majorité des situations, en raison du progrès des investigations para-cliniques, les difficultés diagnostiques ne représentent plus en mode courant un aspect délicat pour le clinicien. L'imagerie cérébrale par scanner cérébral, résonance magnétique, angiographie par résonance magnétique, SPECT participe en mode décisif à un diagnostic efficient des patients avec des lésions vasculaires intra-crâniennes. L'ischémie cérébrale est observable par l'intermédiaire de chacune des méthodes antérieurement énumérées, qui sont de plus en plus accessibles pour le patient. La surveillance cardiologique par électrocardiogramme, Holter, échographie transthoracique et transoesophagienne, scintigraphie, coronarographie, permet au spécialiste cardiologue une surveillance détaillée du patient coronarien.

Le cardiologue et le neurologue s'interceptent le plus souvent par l'intermédiaire de la pathologie ischémique de ces deux territoires vasculaires. Les maladies neurologiques et cardiologiques secondaires au processus athérosclérotique présentent en principe le même mécanisme : l'ischémie. La privation du tissu cardiaque ou cérébral en oxygène par rapport à ses nécessités métaboliques est à la base des maladies ischémiques cardiaques et cérébrales. La symptomatologie des patients coronariens pourrait être souvent intriquée avec des symptômes neurologiques et vice versa. Les éléments qui mettent en difficulté le spécialiste, cardiologue ou neurologue, sont plutôt liés à l'attitude thérapeutique et le pronostic. Dans le contexte actuel de développement socio-économique, par « l'accélération » temporelle de l'incidence des événements cardio-cérébro-vasculaires, le pronostic vital et fonctionnel est un critère difficilement appréciable.

L'extension du processus athérosclérotique présente une composante temporelle. L'athéromatose coronarienne précède par une à deux décades celle cérébrale. Pourtant, dans certains cas, les premiers signes d'athérosclérose appartient au système nerveux. Alors, l'athérosclérose est une maladie qui peut présenter une évolution silencieuse du point de vue clinique, sans que l'individu réalise l'existence d'un processus pathologique si sévère. Les territoires vasculaires cérébraux et coronariens peuvent et doivent être abordés de manière intégrative, le processus athérosclérotique présentant peu de variation topographique.

Le début du processus athérosclérotique représente en soit un point commun d'intérêt neurologique et cardiologique. En neurologie, la pathologie ischémique est quatre fois plus fréquente que celle hémorragique. Dans ce contexte, il est très important de bien connaître les circonstances d'apparition de la maladie athéromateuse. Le début de l'apparition des plaques d'athérome a été rapporté même en enfance, pour qu'après, son évolution soit accélérée par d'autres triggers comme les facteurs de risques.

Les mécanismes déclenchants et d'entretien du processus athérosclérotique pour le territoire vasculaire cérébral et coronarien sont communs. Les spécialistes des deux disciplines médicales doivent connaître les facteurs de risques de telle manière qu'ils puissent intervenir avec promptitude.

Par la superposition des méthodes d'imagerie cérébrale et monitoring cardiologique, les patients aux risques élevés de maladie coronarienne et / ou accident vasculaire cérébral ischémique, peuvent évaluer de manière efficace l'état fonctionnel des artères des deux territoires vasculaires. Ultérieurement, une décision pourrait être adoptée tant du point de vue cardiologique, que neurologique, afin de réaliser un diagnostic intégratif. Il n'est pas justifié d'attendre l'apparition d'un événement ischémique coronarien chez un patient avec accident vasculaire cérébral et qu'après prendre en charge la prévention secondaire de celui-ci, situation qui d'ailleurs n'est pas justifiable non plus en appliquant l'algorithme à l'envers.

Dans ce sens, il faut considérer que la maladie coronarienne représente un facteur de risque pour l'accident vasculaire cérébral ischémique et que chez les patients diagnostiqués d'une maladie coronarienne, une prévention ischémique cérébrale efficace doit être pratiquée. D'un autre côté, le patient qui a présenté déjà un événement ischémique cérébral présente un risque supérieur pour développer une ischémie myocardique, que de répéter l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Les patients neurologiques et cardiologiques connus d'une pathologie vasculaire ischémique sont en fait des patients qui doivent être évalués tant par le cardiologue que par le neurologue. La collaboration entre

les deux spécialistes pourra conférer de meilleures chances de survie par comparaison à une approche thérapeutique isolée.

L'intérêt pour le thème étudié dans cette thèse a été stimulé par le fait que la littérature, même si mentionne l'association entre l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique, ainsi que vice-versa, ne précise pas avec exactitude l'influence de chacun d'entre eux sur l'évolution du sujet, surtout si l'on fait référence à l'évolution neurologique à court terme – jusqu'à 30 jours.

La partie générale fait un passage en revue des données actuelles qui font référence aux facteurs de risques pour les maladies vasculaires dégénératives, aux inter-relations connues entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et la maladie coronarienne aiguës, la séquentialité temporelle, le risque bidirectionnel. Dans le même temps, cette partie apporte des précisions vis-à-vis de l'utilité de certains paramètres clinico-biologiques dans l'évaluation du risque cardio-cérébro-vasculaire. Le dernier chapitre présente quelques possibilités thérapeutiques de reperfusion et des stratégies thérapeutiques anti-thrombotiques dans l'infarctus myocardique aigu et l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Dans la partie de recherche, l'objectif général a été la quantification et l'appréciation de l'influence de l'infarctus du myocarde sous le pronostic neurologique à 30 jours chez les sujets qui développent un accident vasculaire cérébral ischémique lors d'un infarctus du myocarde aigu et vice-versa. Les objectifs secondaires ont visé l'appréciation du profil de risque cardio-cérébro-vasculaire, l'influence de diverses méthodes thérapeutiques, la mise en évidence des paramètres avec potentiellement une influence pronostique.

Une première étude, menée sur 47 sujets diagnostiqués avec infarctus myocardique compliqué par un accident vasculaire cérébral ischémique et 50 sujets avec diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique isolé, sans antécédents d'infarctus du myocarde, considérés comme groupe de contrôle, à fin d'analyser l'évolution neurologique à 30 jours. La glycémie, le profil lipidique, la pression artérielle, la pression du pouls et l'index cheville – bras ont été déterminés. Tous les sujets ont été investigués par technique d'imagerie cérébrale (selon cas IRM ou scanner), l'infarctus du myocarde a été confirmé ECG, enzymologiquement et cliniquement. Les paramètres suivants ont été soit quantifiés, soit calculés : l'âge, le sexe, les antécédents cardio-vasculaires et les facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, glycémie, cholestérol total et fractions cholestérolémiques, index cheville – bras, la pression du pouls, la pression artérielle), la classe Killip, le type de syndrome coronarien, l'intervalle de temps entre le début du syndrome coronarien aigu et le début de l'accident vasculaire cérébral ischémique, le score MIHSS ; les sténoses carotidiennes ont été recensées. La pathologie antérieurement mentionnée a prédominé au sexe masculin et au troisième âge. La fréquence maximale de l'accident vasculaire cérébral ischémique apparu au cours d'un infarctus du myocarde aigu a été notée entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour. Dans l'historique des maladies vasculaires, l'on a observé une prédominance de l'hypertension artérielle chez les sujets avec un infarctus du myocarde compliqué par un accident vasculaire cérébral ischémique, mais la fibrillation auriculaire est restée un facteur de risque indépendant et de pronostic négatif pour l'accident vasculaire cérébral ischémique. L'index cheville – bras > 0.9 s'est corrélé avec un status neurologique plus sévère sur l'échelle NIHSS à l'admission dans l'étude, avec une valeur pronostique qui s'est maintenue même en évolution et ceci pour les deux groupes ($p < 0.001$, CI 95%, 2.571 – 6.895). La pression du pouls au-dessus de 40 ne diffère pas statistiquement comme incidence dans les deux groupes, elle présente une valeur moyenne plus élevée chez les sujets avec accident vasculaire cérébral ischémique isolé (47.5 vs. 43.4). Ni la présence, ni la sévérité de la dyslipidémie n'est pas spécifique pour l'un des deux groupes, mais est directement corrélée avec la gravité de l'évolution neurologique. La topographie de l'accident vasculaire cérébral ischémique est principalement dans le territoire carotidien pour ceux qui développent un accident vasculaire cérébral ischémique au cours d'un infarctus du myocarde. La mortalité dans les deux groupes ne diffère pas statistiquement. Les syndromes coronariens STEMI se corrélaient avec un status neurologique plus sévère à l'admission de l'étude, sans avoir de rôle prédictif en évolution. Du point de vue du status neurologique, la gravité d'un accident vasculaire cérébral ischémique apparu au cours d'un infarctus du myocarde aigu est moins sévère que celle des sujets du groupe contrôle.

A la fin de cette première partie de la recherche, on a pu retenir les **conclusions** suivantes : l'étude actuelle confirme que l'AVC ischémique et l'infarctus du myocarde continuent de prédominer au sexe masculin ; l'hypertension artérielle représente un facteur de risque important pour l'association entre un ICC aigu et un AVC ischémique ; l'étude confirme que la fibrillation auriculaire est un des plus importants facteurs de risque pour l'AVC ischémique isolé ; l'infarctus de myocarde aigu représente un

facteur de risque pour l'AVC ischémique aussi par l'intermédiaire de la fibrillation auriculaire, laquelle la favorise, influençant le status neurologique ; l'index cheville – bras diminué représente un facteur de risque pour l'AVC ischémique développé au cours d'un IMA comme marqueur d'une athérosclérose généralisée, étant aussi un facteur pronostique négatif pour la sévérité de l'AVC ischémique ; l'apparition d'un AVC ischémique au cours d'un IMA ne se corrèle pas directement avec la présence de la dyslipidémie, mais celle-ci est en directe corrélation avec la sévérité de l'AVC ischémique ; les syndromes coronariens aigus de type STEMI se corrélaient avec une évolution moins favorable de l'AVC ischémique par comparaison avec les sujets STEMI et AVC ischémique, phénomènes probablement expliqués par le dysfonctionnement de la pompe ; dans le groupe des sujets qui présentent un infarctus du myocarde aigu compliqué par un AVC ischémique, la distribution topographique des lésions cérébrales prédomine dans le territoire carotidien, probablement en directe correspondance avec les lésions athérosclérotiques étendues ; la rigidité artérielle appréciée par les valeurs de la pression du pouls représente un facteur de risque pour l'AVC ischémique isolé mais pas pour l'association ischémique à un IMA ; on confirme que l'association AVC ischémique et IMA présente une mortalité élevée ; l'évolution de l'AVC ischémique développé au cours d'un IMA est moins sévère par comparaison à celle des sujets avec AVC ischémique isolé, probablement due aux mesures thérapeutiques spécifiques pour les syndromes coronariens aigus, mais aussi par la possibilité d'intervention rapide du spécialiste neurologue.

Une 2^{ème} étude s'est concentrée sur la relation inverse – l'influence de l'association d'un infarctus du myocarde aigu développé au cours d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu sur le pronostic neurologique à 30 jours. L'étude a été menée sur 25 sujets qui ont développé un infarctus du myocarde aigu au cours d'un AVC ischémique et 30 sujets de contrôle, diagnostiqués seulement d'un AVC ischémique isolé. Dans le cadre de l'évaluation des sujets, on a effectué : ECG, étude enzymologique, échographie doppler pré-cérébrale, test qualitatif pour PCR, glycémie à l'admission et à 48h, mesures de la pression artérielle – TAS et TAD à l'admission et à 48h, mesures de lipides plasmatiques, le score NIHSS. L'étiologie de l'AVC ischémique a été classifiée par les critères TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Du nouveau, l'on remarque une prédominance de la pathologie vasculaire dégénérative aux sujets du sexe masculin et du 3^{ème} âge. L'infarctus du myocarde a été remarqué avec prépondérance pendant les premiers 5 jours dès le début de l'AVC ischémique. Les antécédents cardio-vasculaires sont significativement plus importants chez ceux qui associent les deux phénomènes ischémiques aigus, en observant une fréquence élevée de l'historique d'AVC, HTA, diabète et dyslipidémie. Du point de vue pronostique, l'hyperglycémie à l'admission et à 48h ne s'est pas corrélée avec la sévérité de l'évolution neurologique. L'épaisseur intima – média et les sténoses carotidiennes ne sont pas spécifiques pour l'un des groupes, mais prédomine chez ceux qui ont un AVC et IM. Les sténoses carotidiennes ont joué un rôle de pronostic négatif à 30 jours pour les sujets qui ont associé un IM à un AVC ischémique. L'inflammation, quantifiée par la présence de la PCR est spécifique pour le groupe avec IM et AVC ischémique. Les valeurs du rapport CT/HDL-c à des valeurs limites établies comme égales avec la moyenne du rapport pour chaque groupe (5.90 vs. 4.74) corrélaient avec la sévérité des cas appréciés sur l'échelle NIHSS n'ont pas d'influence sur l'état neurologique des sujets significative statistiquement. On a observé que dans le groupe des patients avec AVC ischémique, suivi d'un IM aigu, les valeurs absolues des lipides plasmatiques (triglycérides, CT, HDL-c, LDL-c) sont inférieures à celles des patients qui présentent un AVC ischémique isolé avec une différence statistiquement significative que pour le HDL-c, qui est plus bas par 12,90 mg/dL chez ceux qui présentent un AVC et un IM ($p=0.020$, CI95%, -23.73 la -2.07). Entre les deux groupes, il n'y a pas de différence statistique significative du point de vue de la topographie de l'AVC ischémique, mais celui-ci prédomine dans le territoire carotidien et ceci sans corrélation avec la localisation de la sténose carotidienne (droite/gauche). L'association d'un IM aigu à un AVC ischémique influence l'évolution clinique du sujet. Ceux-ci présentent une aggravation de l'état neurologique en moyenne avec 3,52 points sur l'échelle NIHSS. Le score enregistré sur l'échelle NIHSS après l'IM aigu diffère significativement statistiquement par comparaison à celui de l'admission ($p=0.001$, CI95%, 4.459 la 2.581, différence moyenne 3.52), différence moyenne 3,52. La comparaison de l'évolution des deux groupes a mis en évidence que les sujets connus d'un AVC ischémique isolé présentent sur un parcours de 30 jours de surveillance un status neurologique moins sévère sur l'échelle NIHSS, avec des différences statistiquement significatives à 15 et 30 jours ; par contre, la mortalité est comparable.

Les conclusions de la 2^{ème} étude, après l'analyse des données, sont : les sujets qui présentent un IMA au cours d'un AVC ischémique présentent une « agglomération » plus élevée de facteurs de risques cardio-vasculaires, éléments qui soulignent la souffrance pluri-vasculaire ; hyperglycémie au début ou pendant les premières 48h dès le début d'un AVC ischémique représente un facteur prédictif pour le risque d'association à une IMA ; l'athéromatose carotidienne et l'épaisseur intima – média > 0.9 augmente le

risque d'apparition de l'IMA au cours d'un AVC ischémique aigu et souligne l'extension de l'athérosclérose, en se corrélant avec un pronostic neurologique moins favorable ; la topographie de l'AVC ischémique n'est pas dépendante de la localisation des lésions athéromateuses au niveau carotidien, en montrant de manière indirecte l'étiologie multi-factorielle de l'AVC ; l'inflammation, évaluée par la PCR a représenté un facteur de risque pour l'association AVC ischémique – IMA mais ne joue pas un rôle pronostique pour l'évolution neurologique ; les valeurs basses de l'HDL-c représentent un facteur favorisant pour l'apparition d'un IMA au cours d'un AVC ischémique ; l'association d'un IMA à un AVC ischémique représente un facteur indépendant du pronostic négatif pour l'évolution neurologique probablement par des mécanismes secondaires à l'ischémie myocardique (hypodébit cardiaque, troubles du rythme et éventuellement des phénomènes cardio-emboliques supplémentaires), déterminant aussi une augmentation de la mortalité.

Une 3^{ème} étude réalise une analyse rétrospective et compare des données obtenues des premières deux études, mais qui ne visent que les groupes qui présentent l'association les deux entités pathologiques – IMA et AVC. Ont été revues les données de 72 sujets (47 sujets qui ont présenté un AVC ischémique au cours d'un IM aigu et 25 qui ont présenté un IM au cours d'un AVC ischémique aigu). L'analyse des données a été effectuée avec le but d'identifier les éventuels facteurs avec un rôle prédictif ou avec spécificité pour l'un des groupes étudiés. On a apprécié l'évolution comparée des deux échantillons en fonction des divers paramètres physico-biologiques et cliniques. Les antécédents cardio-vasculaires des sujets des deux groupes ne diffèrent pas statistiquement. Un paramètre important pour l'appréciation du risque cérébro-vasculaire est représenté par les sténoses carotidiennes, indépendamment de l'impact hémodynamique, parce que la présence d'une plaque non sténosante, mais instable, augmente le risque d'AVC ischémique homolatéral par des mécanismes d'embolie artério-artérielle. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes, mais il semble que les sujets qui ont présenté un IM aigu compliqué d'un AVC ischémique présentent des lésions athéromateuses carotidiennes dans un pourcentage inférieur (14,9 % vs 32%) par comparaison à ceux qui ont développé un IM aigu au cours d'un AVC ischémique. L'incidence de la maladie artérielle périphérique ne diffère pas statistiquement significativement entre les deux groupes, mais semble prédominer au groupe qui présente un IM aigu compliqué par un AVC ischémique (46,80% vs 28%). La pression du pouls diffère statistiquement significativement entre les deux groupes et est plus élevée dans le groupe des sujets qui présentent un AVC ischémique compliqué par un infarctus du myocarde. Le profil lipidique des deux échantillons des sujets n'est pas différent. Dans le groupe de patients avec infarctus du myocarde aigu compliqué par un AVC ischémique, les valeurs moyennes absolues du cholestérol total et le LDL-c dépassent celles du groupe des sujets avec AVC ischémique aigu compliqué par un infarctus du myocarde. Ce dernier group présente un rapport cholestérol total / HDL-c défavorable, ainsi que des valeurs moyennes absolues du HDL-c plus basses et respectivement plus élevées des triglycérides. L'évolution des sujets sur le plan neurologique a été appréciée sur l'échelle NIHSS à l'admission, 15 et 30 jours. La présence d'une sténose carotidienne ipsilatérale, ou non, aux lésions ischémiques, représente un facteur de pronostic neurologique négatif pour les sujets des deux groupes. La moyenne du score NIHSS aux sujets avec des axes carotidiens non sténosés est de 6.24 vs 11.20, chez ceux avec des sténoses. A 30 jours, l'on observe un status neurologique avec 5 points plus sévères sur l'échelle NIHSS à ce denier, différence significative statistiquement. La reperfusion myocardique pratiquée en urgence n'a pas influencé de manière importante, ou significative l'évolution neurologique. En conséquence, l'on peut affirmer que l'évolution neurologique est indépendante de l'agressivité des mesures thérapeutiques entreprises en sachant qu'un dysfonctionnement de pompe pourrait aggraver une ischémie cérébrale par des phénomènes d'hypoperfusion. A l'admission, il n'a pas existé de différence statistiquement significative entre la sévérité des déficits neurologiques dans les deux groupes, pourtant la moyenne des scores NIHSS était plus élevée chez ceux qui ont présenté un AVC ischémique aigu compliqué d'un IM. A 15 jours d'évolution, il existe toujours un avantage des sujets qui ont présenté un IM suivi d'un AVC ischémique, avec 7 points en moyenne sur l'échelle NIHSS, différence significative du point de vue statistique. A 30 jours, la différence entre les scores moyens sur l'échelle NIHSS des deux groupes était de 5 points en faveur du groupe avec infarctus du myocarde aigu compliqué par un AVC ischémique. En conséquence, les sujets qui présentent un AVC ischémique compliqué d'un infarctus myocardique, à 2 jusqu'à 7 jours dès le début de l'infarctus cérébral, indifféremment de l'état neurologique à l'admission, présentent une évolution neurologique moins favorable et on peut conclure que l'infarctus du myocarde représente un facteur de pronostic négatif pour l'évolution neurologique. Dans le groupe des sujets qui ont présenté un infarctus myocardique aigu compliqué par un AVC ischémique, la mortalité a été de 6.38% vs 20.00% dans le groupe des sujets avec AVC ischémique compliqué d'un infarctus du myocarde, sans avoir de différences statistiquement significatives. L'ordre chronologique de succession des deux évènements ischémiques

aigus ne joue aucun rôle sur le pronostic vital. Néanmoins, en chiffres absolus, la mortalité est plus élevée chez ceux qui présentent un IM aigu suivi d'un AVC ischémique. L'hypothèse est que cette succession est plus désastreuse pour le pronostic vital du sujet et est renforcée par le fait qu'à 30 jours, les patients qui survivent, présentent un status neurologique plus sévère par comparaison à ceux qui ont subi un AVC ischémique suivi d'un IM aigu.

Les conclusions retenues sont : entre les deux groupes, il n'y a pas de différences entre le profil de risque cardio-vasculaire, montrant de manière indirecte les facteurs de risques pour l'athérosclérose sont pour la plupart communs, aussi bien pour le territoire coronarien que pour celui carotidien, vertébral et cérébral ; le profil lipidique ne se corrèle pas directement avec les deux associations morbides, soulignant que l'apparition de l'athéromatose, généralisée dans ce cas ci, n'implique pas nécessairement une augmentation absolue et / ou isolée des valeurs lipidiques ; la présence de sténoses carotidiennes n'est pas spécifique pour une association morbide particulière, soulignant l'étiologie pluri-factorielle de l'AVC ischémique mais aussi l'extension systémique de l'athérosclérose. Celles-ci n'ont pas un rôle prédictif pour l'appréciation du risque d'un IMA ou AVC ischémique dans aucun des groupes étudiés, mais se corrèlent avec une évolution neurologique défavorable ; l'utilisation de mesures de reperfusion myocardique n'influence pas l'évolution neurologique à 30 jours, ni la mortalité ; la survie dans les deux groupes est similaire, indépendamment de l'association chronologique des deux évènements vasculaires aigus ; les sujets avec un infarctus du myocarde aigu compliqué d'un AVC ischémique présentent une meilleure évolution neurologique par comparaison à ceux qui développent un infarctus du myocarde au cours d'un AVC ischémique aigu et ceci indépendamment des autres facteurs.

Une analyse globale, rétrospective, des objectifs généraux a permis de tirer plusieurs **conclusions finales** : il n'y a pas de particularité dans la « charge » des facteurs de risques cardio-cérébro-vasculaires spécifiques pour les deux associations, soulignant que l'atteinte vasculaire est diffuse, générale, systémique et pas parcellaire ; les facteurs de risques vasculaires sont identiques pour les maladies cardio-vasculaires dégénératives, y compris cérébrales ; la présence de sténoses carotidiennes n'est pas prédictive pour l'association de l'infarctus du myocarde à l'accident vasculaire cérébral ischémique ou à l'inverse, mais est un facteur indépendant de pronostic neurologique négatif ; l'association d'un infarctus du myocarde aigu à un AVC ischémique, ou vice-versa, n'influence pas la mortalité ; un infarctus du myocarde aigu développé au cours d'un AVC représente un facteur de pronostic neurologique négatif indépendant, tandis qu'un AVC ischémique survenu au cours d'un IMA a un effet moins délétère du point de vue du pronostic neurologique et de la survie.