

Université de Montréal

Le rôle des états prothrombotiques dans l'AVC du jeune adulte

par

Hayet Boudjani

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en Sciences biomédicales

option Recherche Clinique

Janvier, 2016

© Hayet Boudjani, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Le rôle des états prothrombotiques dans l'AVC du jeune
adulte**

Présenté par :

Hayet Boudjani

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Charlotte Cordonnier, présidente

Simone Dahrouge, membre du jury

Sylvain Lanthier, directeur

Janusz Kaczorowski, codirecteur

Résumé

Introduction: Au moins 30% des AVC ischémiques chez les jeunes demeurent inexplicés malgré une investigation extensive. Le rôle de certains états prothrombotiques (ÉP) dans la thrombose artérielle reste incertain, possiblement à cause du petit nombre de patients, de populations hétérogènes ou d'ÉP analysés individuellement dans les études antérieures, alors que leur prévalence est basse. **Méthodologie :** Étude cas-témoins sur une cohorte rétrospective (2002-2011). Les patients âgés de ≤ 50 ans lors d'un AVC ischémique furent identifiés sur une base de données hospitalière. Après exclusion des individus ayant une investigation étiologique incomplète, un syndrome antiphospholipide ou aucun EP testé, la cohorte fut divisée en groupes cas (AVC idiopathique) et témoins (étiologie identifiée). La prevalence de chaque EP fut comparée entre les groupe, ainsi que la présence de ≥ 2 EP (analyse primaire), sans et avec ajustement pour les facteurs de risque non-prothrombotiques (régression logistique). En analyse de sous-groupe, la présence de ≥ 1 EP fut comparée entre les cas avec versus sans foramen ovale perméable (FOP), entre les cas ou contrôles porteurs d'un FOP avec versus sans migraine, de même qu'entre les cas versus témoins de sexe féminin en incluant la contraception orale parmi les EP. **Résultats :** 502 jeunes avec AVC ischémique furent identifiés. Après exclusion de 108 patients, 184 cas et 210 témoins furent comparés, (âge moyen : 39,2 ans, 51% hommes). La prévalence des EP ne différait pas entre les cas et contrôles : déficits en protéine S (0,6%), protéine C (3,4%), antithrombine (1,2%), mutation de la prothrombine (2,5%), facteur V Leiden (4,6%), et anticardiolipines (titre 15-40 unités GPL ou MPL; 3,3%). La présence de ≥ 2 EP n'était pas associée à l'AVC idiopathique, avant ($p=0,48$) ou après ajustement ($p=0,74$). La présence de ≥ 1 EP ne différait pas entre les sous-groupes étudiés. **Conclusion:** Il n'y a pas d'association entre les EP, isolés ou en association, avec l'AVC ischémique idiopathique chez les jeunes, même en presence de FOP ou de migraine.

Mots-clés : État prothrombotique, Protéine C, protéine S, antithrombine, facteur V Leiden, prothrombine, anticardiolipine, accident vasculaire cérébral, jeunes, foramen ovale permeable.

Abstract

Background: Despite extensive workup, more than 30% of ischemic strokes in young adults remain idiopathic. The role of some prothrombotic factors (PF) in arterial thrombosis remains unclear in previous studies. This may be due to small sample sizes, heterogeneous characteristics of populations studied, or analyzing individual PF with low prevalence. **Methods:** We conducted a case-control study using a retrospective cohort (2002-2011). From a hospital database, we identified patients with ischemic stroke at age ≤ 50 years. We excluded patients with incomplete baseline investigation or antiphospholipid syndrome, and those without prothrombotic testing. We compared the prevalence of each PF, as well as the presence of ≥ 2 PF (primary analysis) between cases with idiopathic stroke and controls with defined stroke etiology, before and after adjusting for non-prothrombotic risk factors. By subgroup analysis, we compared the presence of ≥ 1 PF between cases with versus without patent foramen ovale (PFO), between cases or controls with PFO with versus without migraine, as well as between women (cases versus controls), including oral contraceptives among PF. **Results:** 502 young ischemic stroke patients were identified. We excluded 108 patients. We analyzed 184 cases and 210 controls (Mean age : 39.2 y-o, 51% male). Prevalence of individual PF did not differ between cases and controls : protein S (0.6%), protein C (3.4%), antithrombin (1.2%) deficiencies, mutant prothrombin (2.5%), factor V Leiden (4.6%), and total anticardiolipin (titers 15-40 units GPL or MPL; 3,3%). There was no association between the presence of ≥ 2 PF and idiopathic stroke, before ($p=0,48$) and after adjusting for non-prothrombotic risk factors ($p= 0,74$). No differences were observed between subgroups for the presence of ≥ 1 PF. **Conclusion:** There is no association between prothrombotic risk factors (analyzed individually or as a group) and idiopathic ischemic stroke in the young, even in those with a PFO or with migraine.

Keywords : Protein C, protein S, antithrombin, factor V Leiden, prothrombin, anticardiolipin, stroke, young, migraine, patent foramen ovale.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
CHAPITRE I : Introduction.....	1
1.1 Pathogénèse et définition de l’AVC ischémique	1
1.2 Données épidémiologiques	1
1.3 Pronostic de l’AVC ischémique	2
1.4 Prévention de l’AVC ischémique	2
1.5 Étiologie de l’AVC ischémique	3
1.5.1 États prothrombotiques controversés	3
1.5.2 Foramen ovale perméable.....	5
CHAPITRE II : Recension des écrits.....	7
2.1 Causes potentielles de l’AVC ischémique chez le jeune adulte	7
2.2 L’hémostase	9
2.2.1 L’hémostase primaire - formation du clou plaquettaire	9
2.2.2 La cascade de coagulation	10
2.2.3 Contrôle antithrombotique.....	13
2.2.4 Élimination du caillot	13
2.3 États prothrombotiques.....	14
2.3.1 Héréditaires	14
2.3.2 États prothrobotiques acquis	29
2.3.3 Autres facteurs potentiellement prothrombotiques.....	34
2.4 Études portant sur la coexistence de plusieurs états prothrombotiques dans l’AVC ischémique	38
CHAPITRE III: Objectifs et hypothèses de l’étude.....	40

3.1	Objectifs de l'étude	40
3.2	Hypothèses de l'étude	41
CHAPITRE IV : Méthodologie		43
4.1	Devis de recherche	43
4.2	Population	43
4.3	Définition des variables de l'étude	47
4.3.1	Variables dépendantes: Groupes d'étude (cas et témoins)	47
4.3.2	Variables indépendantes	49
4.4	Analyses statistiques	50
CHAPITRE V : Résultats		52
CHAPITRE VI : Discussion		59
CHAPITRE VII : Conclusion		65

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de base et facteurs de risque vasculaire.....	53
Tableau 2 . AVC d'autres étiologies.....	55
Tableau 3 . La répartition des états prothrombotiques, migraines et foramen ovale perméable selon le groupe étiologique.	56
Tableau 4. Coexistence des états prothrombotiques.....	57

Liste des figures

Figure 1. La cascade de coagulation	12
Figure 2. Sélection de la population étudiée	52
Figure 3. Distribution étiologique des AVC ischémiques	54

Liste des abréviations

aCL : anticorps anticardiolipines

ADP: adénosine diphosphate

AIT : accident ischémique transitoire

AL: anticoagulants lupiques

Arg : arginine

ASIA: anévrisme du septum inter auriculaire

ATP : adénosine triphosphate

AVC: accident vasculaire cérébral

a β 2GP : anti beta 2 glycoprotéine

a β 2GP I: anti beta 2 glycoprotéines type I

C4BP: *C4 binding protein*

CADASIL: *Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CO : contraceptifs oraux

Enzyme COX: enzyme cyclooxygénase

ÉP: états prothrombotiques

ETO : échographie trans-œsophagienne

FOP : foramen ovale perméable

FVL : facteur V de Leiden

GP: récepteurs glycoprotéiques plaquettaires

GPL: unités d'antiphospholipides type IgG/mL

HB: Hayet Boudjani

HDL: high density lipoprotein

IC95%: Intervalle de confiance de 95%

IgA: Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

IgM: Immunoglobulines M

Ila : facteur II activé
IIIa : facteur III activé
INR : « international normalized ratio »
IRM : imagerie par résonance magnétique
IXa : facteur IX activé
IXa : facteur IX activé
KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire
MELAS: *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*
mL: millilitre
mmHg: millimètre mercure
mmol/L: millimole par litre
MPL: unités d'antiphospholipides type IgM par mL
OR : odds ratio
PCA : protéine C activée
PF : prothrombotic factors
PFO : patent foramen ovale
SaPL: syndrome antiphospholipides
SL: Sylvain Lanthier
TAFI : Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor
Va : facteur V activé
VIIa : facteur VII activé
VIIa : facteur VII activé
VIIIa : facteur VIII active
Xa : facteur X activé
Xa: facteur X activé
X-ase: tenase
XIIa : facteur XII activé
XIIIa : facteur XIII activé
β2GP : beta 2 glycoprotéines
χ² : test chi carré

À vous mes chers parents,

Je dédie tout l'effort que j'ai mis dans ce travail, en souvenir de vous avoir vu travailler très fort sur vos thèses et mémoires.

Je comprends maintenant à quel point c'est dur d'avoir tout laissé de l'autre côté de l'océan, et de recommencer à nouveau pour un avenir meilleur,

Je vous en serai éternellement reconnaissante!

Ma plus belle inspiration est de vous voir encore avides de connaissances et de prendre toujours plaisir à apprendre,

Merci pour toutes les belles valeurs que vous m'avez inculquées,

Merci d'être mon inspiration!

Vous êtes les meilleurs parents qui soient!

*À toutes les personnes dans le monde ayant un AVC,
dans l'espoir d'un avenir meilleur!*

Remerciements

À mon mentor et directeur de recherche, Dr Lanthier. Merci pour votre support indéfectible, et pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'offrant l'opportunité de réaliser ce projet, alors que je venais à peine d'arriver d'outre-Atlantique. Ce projet a pour moi une valeur inestimable car, en plus de pouvoir réaliser mon rêve de faire de la recherche clinique, il m'a permis de rester en contact avec la clinique durant mon processus d'équivalence médicale. Je ne pouvais pas espérer une meilleure supervision que celle que j'ai reçue sous votre tutelle. Vous avez toujours été disponible pendant les longues étapes de ce projet, et ce, malgré tous les autres projets que vous supervisiez et toutes vos tâches cliniques, avec un esprit toujours enthousiaste qui a rendu plus agréables les moments un peu plus difficiles. Votre passion pour la recherche est contagieuse et votre sens du détail pousse à la perfection. Votre enseignement, votre sagesse, votre patience et votre rigueur exemplaires m'ont permis de mener à bout ce projet et de bâtir de solides connaissances en recherche clinique. Merci encore d'avoir accepté de relire et de corriger mon mémoire au moins une dizaine de fois. Vous êtes l'une des personnes les plus inspirantes que je connaisse. J'ai beaucoup de chance de travailler avec vous.

À mon co-directeur, Dr Kaczorowski. Merci d'avoir été tout le temps disponible pour me rencontrer et répondre à mes questions méthodologiques, toujours avec le sourire. Votre expertise et vos connaissances impressionnantes, cachées derrière votre grande modestie, m'ont aidée à bâtir et à finaliser ce projet. Vous avez apporté des solutions rapides à tous les problèmes, parfois avant même que je ne finisse de les expliquer. Vous avez simplifié tout ce qui m'apparaissait être une montagne, et vous m'avez guidée pendant tout le processus d'analyses statistiques. Merci pour votre cette immense aide.

Merci à vous, Dr Cordonnier et Dr Dahrouge d'avoir accepté de réviser ce mémoire malgré la grande charge de travail que vous avez déjà. Je suis très honorée de travailler en collaboration avec vous. À mon parrain, Dr Prat. Merci de m'avoir guidée durant mes premiers pas dans le monde de la recherche et de m'avoir fait bénéficier de votre expertise. Merci aussi

de m'avoir fait connaître Dr Kaczorowski. Merci Dr Pim pour la relecture de la section sur la migraine, malgré tout le travail que vous aviez à l'étage.

Un merci spécial à Hélène, Marlène, et Mariette de m'avoir aidée pour tout le côté administratif du projet, et surtout de m'avoir écoutée et encouragée tout au long de ce parcours. Merci Linda pour m'avoir aidée administrativement pour mon inscription à la maîtrise.

À mon sauveur informatique, mon frère Moncef! Merci d'avoir toujours réglé mes problèmes de logiciels les plus compliqués en un clin d'œil. Tu es un génie derrière ton air modeste. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

Un merci très spécial à mon cher mari Oliver qui a partagé avec moi le moindre détail de ce parcours. Merci pour ton amour inconditionnel, ton support, ta compréhension, ta présence, et pour tous les efforts que tu as fait pour rendre le tout agréable. Ta présence et ton soutien ont été d'un bien inestimable. Je suis très chanceuse de t'avoir à mes côtés. Je serai également toujours là pour toi.

À mes chers parents, merci pour tout l'amour que vous m'apportez, pour l'instruction que vous m'avez offerte (et que vous m'offrez toujours), et pour l'amour du savoir que vous m'avez transmis. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci aussi de m'avoir toujours poussée à me poser des questions et à continuellement chercher des réponses, dans la vie, comme dans les sciences.

Merci à mes formidables beaux-parents, et à toute ma belle-famille de m'avoir tout le temps encouragée durant ces dernières années. Merci aussi d'avoir cru en moi, et merci Granny, pour tes ondes positives.

À tous mes oncles, tantes, cousins et cousines, vous êtes tous des exemples pour moi et je suis fier de voir qu'on forme une superbe famille. Un merci spécial à ma tante Malika, qui, en plus d'être un modèle de rigueur et de discipline, s'est occupée de façon admirable après mon départ, d'obtenir les documents administratifs, en accomplissant l'équivalent des 12 travaux d'Hercule, pour me permettre de m'inscrire à cette maîtrise. Je lui en serai éternellement reconnaissante.

À tous mes amis depuis l'enfance, vous avez fait partie de ma vie et vous avez fait de moi la personne que je suis maintenant. Soumeya, Amina, Asma, Imène, Wafaa, Zahra, Ikram, Assia, et Ismail... Vous êtes mon inspiration dans beaucoup de circonstances de la vie. Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les moments les plus joyeux comme dans les plus difficiles. Je dois vous avouer que c'est surtout dans la vie de tous les jours que je ressens votre absence. Merci Myriam pour ton support continu durant les moments difficiles de la résidence!

Enfin, je suis reconnaissante envers l'Université de Montréal et l'Université McGill pour tout le support technique qu'elles m'ont offert, et sans lequel je n'aurais jamais pu avancer dans ma recherche. Je ne peux oublier de remercier toutes les personnes généreuses sur Internet, qui, dans des forums ou des tutoriaux sur YouTube m'ont permis d'apprendre rapidement les faces cachées d'End Notes, SPSS, et de Word.

CHAPITRE I : Introduction

1.1 Pathogène et définition de l'AVC ischémique :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique survient généralement lorsqu'un thrombus occlut une artère cervico-encéphalique, privant une région de l'encéphale de son apport sanguin et causant successivement dans cette région une défaillance énergétique, une perte de fonction, puis une mort cellulaire. Dans l'AVC hémorragique, c'est la rupture d'une artère intracrânienne qui cause un dommage encéphalique. Cliniquement, l'AVC se traduit par un déficit neurologique focal (rarement global) dont l'installation est abrupte et la durée prolongée. Si le déficit est bref, la documentation d'un infarctus de l'encéphale ou d'une hémorragie intracrânienne par imagerie ou à la pathologie définit aussi l'AVC. Par contre, dans l'accident ischémique transitoire (AIT), le déficit neurologique focal est transitoire et ne laisse pas d'infarctus de l'encéphale.

1.2 Données épidémiologiques :

L'AVC constitue la 3^{ème} cause de mortalité et la 1^{ère} cause de morbidité majeure au Canada, imposant un fardeau économique de 3,6 milliards \$ en coûts directs.¹ Au Québec, annuellement, une personne sur 1000 développe un AVC.² La majorité (environ 85%) de ceux-ci est de nature ischémique, les autres étant hémorragiques. Environ 5 à 10% des AVC ischémiques surviennent chez de jeunes adultes, avant l'âge de 50 ans.

1.3 Pronostic de l'AVC ischémique :

Jusqu'à 20% des victimes décèdent dans la première année suivant un AVC ischémique et deux-tiers des survivants reste avec un déficit neurologique de sévérité variable.^{3, 4} Trente pour cent développent une dépression.⁵ Plusieurs présentent une anxiété, en partie justifiée par un risque de récurrence atteignant 9% au cours des 6 premiers mois, 4% en moyenne pour la première année après l'AVC, et jusqu'à environ 40% de risque cumulatif de récurrence sur 10 ans.⁶ Environ 40% des AVC récidivants sont mortels dans les 30 premiers jours après la récurrence.⁷ Avec chaque récurrence augmente le fardeau de l'AVC ischémique en termes de morbidité, de mortalité et d'impact socio-économique.

Malgré de meilleures capacités de récupération chez les jeunes, l'impact socio-économique de l'AVC ischémique est disproportionné comparativement à leurs aînés à cause de la perte en années de productivité.⁸

1.4 Prévention de l'AVC ischémique :

Ces données épidémiologiques et pronostiques justifient que tous les efforts soient déployés afin de prévenir le premier AVC ischémique ainsi que la récurrence. La prévention secondaire repose sur le diagnostic étiologique de l'AVC ischémique puisqu'elle en influence les trois volets : le traitement antithrombotique, le traitement des facteurs de risque d'AVC et le traitement de la cause elle-même. Le diagnostic étiologique détermine aussi le pronostic de l'AVC ischémique.

1.5 Étiologie de l'AVC ischémique :

Après l'âge de 50 ans, la plupart des AVC ischémiques sont causés par la fibrillation auriculaire, l'athéromatose ou l'artériolosclérose. Chez les plus jeunes, ces causes sont rares alors que plusieurs causes inhabituelles (ex.: dissection artérielle) en expliquent la majorité. Malgré une investigation extensive, la cause reste indéterminée chez le tiers des AVC ischémiques du jeune adulte.⁹

L'investigation étiologique de l'AVC ischémique chez l'adulte jeune peut s'avérer très longue et coûteuse. Parfois, en plus de tests communément prescrits dans l'AVC ischémique, l'investigation comprend la recherche d'états prothrombotiques héréditaires et acquis. Toutefois, pour plusieurs d'entre eux, le rôle dans la pathogénèse de l'AVC ischémique reste controversé.

1.5.1 États prothrombotiques controversés :

Des études ont tenté d'élucider le rôle de plusieurs états prothrombotiques héréditaires (déficit en anticoagulants naturels tel que les protéines C et S, et l'antithrombine, ainsi que les mutations G20210A sur le gène de la prothrombine et du facteur V de Leiden) ou acquis (anticorps antiphospholipides) dans la pathogénèse de l'AVC ischémique. Ces états prothrombotiques sont clairement associés à la thrombose dans des territoires veineux variés (membres inférieurs, cerveau, autres). Leur coexistence amplifie la thrombogénicité veineuse. Par exemple, dans la thrombose veineuse cérébrale, le rapport des cotes est de 10,6 pour la prothrombine mutante G20210A, de 6,1 pour la présence de contraceptifs oraux et de 79,3 pour la combinaison des deux.¹⁰ La coexistence d'états prothrombotiques héréditaires ou acquis compte ainsi pour 34,1% des thromboses veineuses cérébrales.¹¹

Dans l'AVC ischémique, la relation entre états prothrombotiques et occlusion artérielle s'explique parfois par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (ex. : à un membre inférieur) avec embolie paradoxale via un shunt droit-gauche intracardiaque (ex. : foramen ovale perméable) ou intra-pulmonaire (ex. : fistule artério-veineuse pulmonaire). En dehors de ce cas précis, le rôle de plusieurs états prothrombotiques reste controversé dans l'AVC ischémique. En résumé, il est incertain que ces états prothrombotiques puissent à eux seuls favoriser la thrombose directement au sein d'une artère et conduire à l'AVC ischémique.

Des études observationnelles ainsi que des rapports de cas ont décrit une association entre états prothrombotiques héréditaires (déficits en protéine C, protéine S, ou antithrombine, mutations du facteur V Leiden ou de la prothrombine) et l'AVC ischémique,¹²⁻²² alors que d'autres n'ont pas démontré de lien clair.^{23, 24} Dans d'autres études, une association n'était notée que dans un sous-groupe d'AVC ischémiques (ex. âge pédiatrique).¹⁷ La faible prévalence des états prothrombotiques peut expliquer que ces études aient souvent été négatives, lorsqu'elles ne portaient que sur un seul facteur à la fois,^{15, 25, 26} ou sur un petit nombre de sujets.^{15, 27-30} L'importante thrombogénicité veineuse observée lorsque plusieurs états prothrombotiques coexistent permet de supposer une association possiblement plus ferme dans l'AVC ischémique. En d'autres termes, si individuellement ces états prothrombotiques ne sont généralement pas suffisants pour générer une thrombose intra-artérielle, peut-être le sont-ils de façon combinée. Des études ont testé cette hypothèse, mais les groupes étudiés étaient hétérogènes, comprenant des patients de tous âges^{23, 26} ou avec des AVC ischémiques toutes causes confondues.³¹ Le rôle de plusieurs états prothrombotiques, qu'ils soient isolés ou en association, demeure donc à ce jour incertain dans la survenue d'AVC ischémique, particulièrement chez le jeune adulte.

1.5.2 Foramen ovale perméable :

Le foramen ovale perméable (FOP) résulte de la persistance d'une communication entre le septum primum et le septum secundum de la cloison inter-auriculaire. Le FOP relie les oreillettes droite et gauche et permet le passage de leur contenu à des degrés variables et de façon uni- ou bidirectionnelle. Une étude autopsique sur 965 cœurs humains a révélé que cette condition physiologique est retrouvée chez une personne sur 4 dans la population générale.³² La présence d'un FOP peut permettre la survenue d'événements ischémiques artériels en rendant possible le passage d'embolies paradoxales chez les individus avec thrombose veineuse.³³ Un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) est parfois combiné au FOP. L'ASIA peut faciliter le passage d'embolies paradoxales en accentuant l'ouverture du FOP durant le cycle cardiaque, ou lui-même constituer une source d'embolie. Le FOP est associé à l'AVC ischémique idiopathique.^{34, 35} Dans une étude par échographie trans-œphagienne chez des individus âgés de moins de 55 ans, la prévalence du FOP était de 43% chez les cas avec un AVC ischémique et de 18% chez les contrôles sains ($p < 0,005$).³⁵ La prévalence du FOP était plus élevée chez les cas avec AVC ischémique idiopathique (56,3%) comparativement aux contrôles sains ($p < 0,0001$).³⁵ Chez le patient avec AVC idiopathique, les états prothrombotiques qui sont classiquement associés à la thromboembolie veineuse, pourraient servir de marqueurs d'embolie paradoxale. À ce titre, une étude de type cas-témoins faite chez 97 patients âgés de $40,9 \pm 10$ ans avec un premier AVC ischémique idiopathique et 160 contrôles sains appariés pour l'âge identifiait une association entre l'AVC ischémique et la présence de mutation de la prothrombine G20210A (rapport des cotes : 4,7; $p = 0,02$). Il n'y avait pas d'association significative entre l'AVC ischémique et la présence de la mutation du facteur V Leiden (rapport des cotes : 3,3; $p = 0,3$). La présence d'au moins une de ces deux mutations était significativement associée à la présence d'un FOP (10,3% chez le sous-groupe avec FOP vs 2,5% chez ceux sans FOP; $p = 0,008$). Après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires, la combinaison de l'une de ces deux mutations avec le FOP conférait un risque 4,7 fois plus élevé d'AVC ischémique (IC95% : 1,4-16,1; $p = 0,008$). Dans cette étude, la coexistence avec des états prothrombotiques autres que les mutations de la prothrombine et du facteur V Leiden, n'a pas été évaluée.³⁶ Deux études Italiennes de type cas-témoins rapportent elles aussi une association

entre la présence de FOP et la mutation de la prothrombine, et possiblement la mutation du facteur V Leiden, dans l'AVC idiopathique.^{36, 37} La mise à jour de ces associations a pu être facilitée par la forte prévalence de ces mutations en Europe, surtout pour la prothrombine mutante qui est particulièrement prévalente en Italie.³⁸ Par contre, une étude prospective espagnole chez 130 sujets âgés entre 15-45 ans avec un AVC ischémique rapporte la présence d'un FOP chez 41% des AVC idiopathiques, sans trouver d'association avec certains états prothrombotiques (incluant les déficits en protéine C, protéine S, antithrombine, et la mutation du facteur V Leiden).³⁹

Trois études randomisées contrôlées ont évalué l'impact de la fermeture du FOP dans la prévention de l'AVC idiopathique récidivant chez le jeune adulte : l'étude RESPECT (Randomized Evaluation of recurrent Stroke comparing Patent foramen ovale closure to Established Current standard of care Treatment), l'étude PC (Patent foramen ovale and cryptogenic stroke) et l'étude Closure-1. Aucun bénéfice n'était identifié dans ces études.⁴⁰⁻⁴² Ce résultat suggère que plusieurs AVC idiopathiques pourraient ne pas être causés par une embolie paradoxale malgré la présence d'un FOP. La pathogénèse de l'AVC ischémique idiopathique associé au FOP reste donc inexpliquée dans la plupart des cas.

CHAPITRE II : Recension des écrits

2.1 Causes potentielles de l'AVC ischémique chez le jeune adulte :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une condition dévastatrice qui affecte 15 millions de personnes dans le monde chaque année. Environ un tiers des personnes décède après un AVC ischémique, et deux tiers des survivants demeurent avec une invalidité majeure.^{43, 44}

Environ 10% des AVC ischémiques surviennent chez l'adulte de moins de 50 ans.⁴⁵ L'AVC ischémique peut avoir des conséquences majeures, surtout lorsqu'il survient chez le jeune adulte dans les premières décennies de sa vie, l'invalidant ainsi dans ses années les plus productives. Bien que l'AVC ischémique chez le jeune adulte reste un événement plus rare que chez les personnes plus âgées, l'incidence d'AVC ischémique aurait significativement augmenté entre 1999 à 2005 dans le groupe des 20 à 55 ans.⁴⁶ Ceci implique des répercussions socio-économiques majeures résultant d'une augmentation des coûts associés à une plus grande période d'invalidité chez le jeune.

L'identification des facteurs de risque et des causes de l'AVC ischémique représente une étape cruciale dans la prévention de l'AVC ischémique récidivant dans cette tranche de population. Les causes d'AVC ischémique chez les jeunes adultes diffèrent de celles retrouvées chez les personnes plus âgées (athérosclérose, artériolosclérose, fibrillation auriculaire). Chez les jeunes, on retrouve des causes variées et individuellement plus rares, incluant diverses conditions cardiaques (ex. : cardiopathies congénitales, myxome de l'oreillette, fibroélastome, endocardite infectieuse), plusieurs artériopathies (ex. : dissection artérielle, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, angiodyplasie fibromusculaire, artériopathie radique, vasculite cérébrale infectieuse ou auto-immune, moyamoya, CADASIL), certaines conditions

hématologiques dont le rôle dans l'AVC ischémique est clairement établi (ex. : syndrome antiphospholipide, thrombocytose essentielle, polyglobulie de Vaquez, anémie falciforme, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome prothrombotique paranéoplasique), ainsi que d'autres étiologies encore plus rares.^{9, 47, 48} Dans un peu plus de 30% des cas, aucune étiologie n'est identifiée.⁹

Le bilan étiologique chez le jeune peut donc être très extensif et coûteux, en particulier lorsqu'aucune cause n'est d'emblée apparente. Dans ce cas, le bilan étiologique comprend généralement des études d'imagerie encéphalique, artérielle et cardiaque, un monitoring du rythme cardiaque, ainsi qu'une batterie de tests sanguins visant à identifier une condition hématologique thrombogène. Au-delà des conditions hématologiques dont le rôle dans l'AVC ischémique est indéniable, sont fréquemment recherchés ou même incriminés plusieurs états prothrombotiques dont l'association avec AVC ischémique demeure controversée.⁸ La recherche de ces états prothrombotiques controversés est souvent onéreuse et pourrait ne pas toujours être cliniquement justifiée.⁴⁹

Parmi les états prothrombotiques controversés qui pourraient expliquer la survenue d'un AVC ischémique chez le jeune adulte, on retrouve des conditions héréditaires telles que les déficits en anticoagulants naturels (protéine C, protéine S et antithrombine) et les mutations du facteur V Leiden et de la prothrombine. On retrouve aussi des états prothrombotiques acquis tels que la présence d'anticorps antiphospholipides pour lesquels la controverse subsiste lorsque les critères diagnostiques du syndrome antiphospholipide ne sont pas remplis.⁵⁰ Bien que le mécanisme physiopathologique par lequel ces états prothrombotiques sont impliqués dans la thrombose veineuse soit bien établi, il reste incertain et beaucoup moins élucidé dans la thrombose artérielle.

Dans cette revue de littérature, nous résumerons les connaissances concernant plusieurs états prothrombotiques dont le rôle demeure controversé dans la thrombose artérielle. Nous prêterons une attention particulière à leur implication dans l'AVC ischémique chez le jeune adulte.

2.2 L'hémostase :

L'hémostase est un phénomène physiologique qui permet l'arrêt d'un saignement suite à une lésion vasculaire. Elle se produit très rapidement et comporte plusieurs phases dynamiques distinctes. De façon simplifiée, il y a d'abord la formation du clou plaquettaire qui représente l'hémostase primaire. Ensuite, survient l'hémostase secondaire, constituée par la cascade de coagulation qui comprend les voies intrinsèque, extrinsèque et commune. Finalement, une phase de fibrinolyse vise à éliminer le caillot. Des mécanismes anticoagulants et antifibrinolytiques régulent la coagulation et la fibrinolyse. Des déséquilibres entre ces composantes de l'hémostase et de la fibrinolyse peuvent se manifester par des hémorragies (ex. : AVC hémorragique) ou par des complications thromboemboliques (ex. : AVC ischémique).

2.2.1 L'hémostase primaire - formation du clou plaquettaire :

L'endothélium vasculaire est le revêtement interne des vaisseaux sanguins qui recouvre le sous-endothélium. Alors que l'endothélium sain remplit des fonctions antithrombotiques, le sous-endothélium est thrombogène. Lors de dommage vasculaire, le dénudement endothélial expose le sous-endothélium au flux sanguin et permet aux plaquettes sanguines d'y adhérer. Ainsi s'active une réponse hémostatique qui conduit à l'arrêt du saignement et à la réparation vasculaire. Le premier contact entre les plaquettes en mouvement et le sous-endothélium s'établit entre, d'une part les nombreux récepteurs glycoprotéiques plaquettaires (GP) spécifiques du collagène (GP-Ia/IIa) et d'autre part, les éléments sous-endothéliaux tels que la laminine et les microfibrilles. Ces liaisons transitoires ralentissent les plaquettes. Poussées par le flux sanguin, elles roulent sur le sous-endothélium, établissent de nouveaux contacts GP-Ia/IIa-collagène et finissent par s'arrêter et adhérer définitivement au sous-endothélium au moyen de liaisons fermes entre les récepteurs plaquettaires GP-Ib/IX/V et les facteurs de von Willebrand de la matrice sous-endothéliale.⁵¹

L'adhésion plaquettaire induit une augmentation de la concentration intra-cytoplasmique du calcium qui mobilise le cytosquelette plaquettaire. Surviennent ensuite les trois principales réponses calcium-dépendantes de l'activation plaquettaire. D'une part, le cytoplasme plaquettaire contient deux types de granules : les granules alpha et les granules denses. La mobilisation du cytosquelette déplace les granules plaquettaires vers la membrane cytoplasmique à laquelle elles fusionnent, libérant ainsi dans le plasma sanguin leur contenu granulaire riche en adénine diphosphate (ADP), sérotonine, facteur d'activation plaquettaire, facteur de Von Willebrand et facteur plaquettaire 4.⁵² Ceci intensifie la réponse hémostatique. D'autre part, les plaquettes passent d'une forme sphéroïde à une forme étoilée, projetant de longs pseudopodes qui les rendent extrêmement adhésives et favorisent leur agrégation. Enfin, la mobilisation du cytosquelette externalise les récepteurs GP-IIb/IIIa et les expose au plasma sanguin. Chacune des deux extrémités du fibrinogène présent dans le plasma se lie à un récepteur GP-IIb/IIIa de deux plaquettes adjacentes, initiant ainsi l'agrégation plaquettaire.⁵³ De plus, la libération d'amines vasoactives telle que la sérotonine provoque une vasoconstriction du vaisseau lésé.⁵⁴ Cette étape complète l'hémostase primaire.

2.2.2 La cascade de coagulation :

La cascade de coagulation (voir Figure 1) est constituée d'une série d'activation séquentielle de pro-enzymes (zymogènes) à travers deux voies principales, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. Ces deux voies aboutissent à la transformation du facteur X en facteur X activé (Xa). À titre de composant de la prothrombinase, le facteur Xa convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit à son tour le fibrinogène plasmatique et celui impliqué dans l'agrégation plaquettaire en une forme insoluble qui consolide le clou plaquettaire.⁵³

a. La voie extrinsèque :

En plus de facteurs plasmatiques, cette voie implique également le facteur tissulaire. La fonction de cette voie est mesurée par le temps de prothrombine. Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire, qui n'est normalement exposée à la circulation sanguine qu'en cas de lésion endothéliale, ou dans de rares conditions telles qu'une expression anormale par des monocytes ou par des cellules endothéliales sous certaines conditions pathologiques.^{55, 56} Le facteur tissulaire, une fois exposé à la circulation sanguine, se lie au facteur VII et forme le complexe VIIa-facteur tissulaire.⁵⁷ Ce complexe active les facteurs X et IX.^{58, 59} Le facteur IXa en association avec son cofacteur VIIIa forme la tenase (X-ase) de la voie intrinsèque et active également le facteur X.⁵⁸ (voir figure 1).

Une fois que le facteur X est activé, il se lie avec le facteur Va issu de l'activation plaquettaire.⁶⁰ Le facteur Xa couplé au facteur Va forme le complexe prothrombinase, qui active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).⁶¹ La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, que le facteur XIII activé (XIIIa) stabilise.⁶²

b. La voie intrinsèque :

Cette voie représente la série de mécanismes qui résultent en la formation de thrombine à partir de facteurs présents uniquement dans le plasma. La fonction de cette voie est mesurée par le temps de céphaline activée.

Cette voie implique plusieurs protéines sériques : le facteur XII (facteur de Hageman), la prékallikréine, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). La coagulation est initiée par l'activation du facteur XII qui va, avec l'aide du KHPM, activer le facteur XI, qui à son tour active le facteur IX en présence d'ions Ca⁺⁺. Le facteur IXa lié au facteur VIIIa forme la tenase (X-ase) intrinsèque qui va activer le facteur X. Par la suite, le facteur Xa et la thrombine (facteur IIa) vont activer le facteur VIII.⁵³

La suite de la voie intrinsèque va suivre les mêmes étapes de la cascade extrinsèque, appelée voie commune, impliquant les facteurs V, la prothrombine, et le fibrinogène.

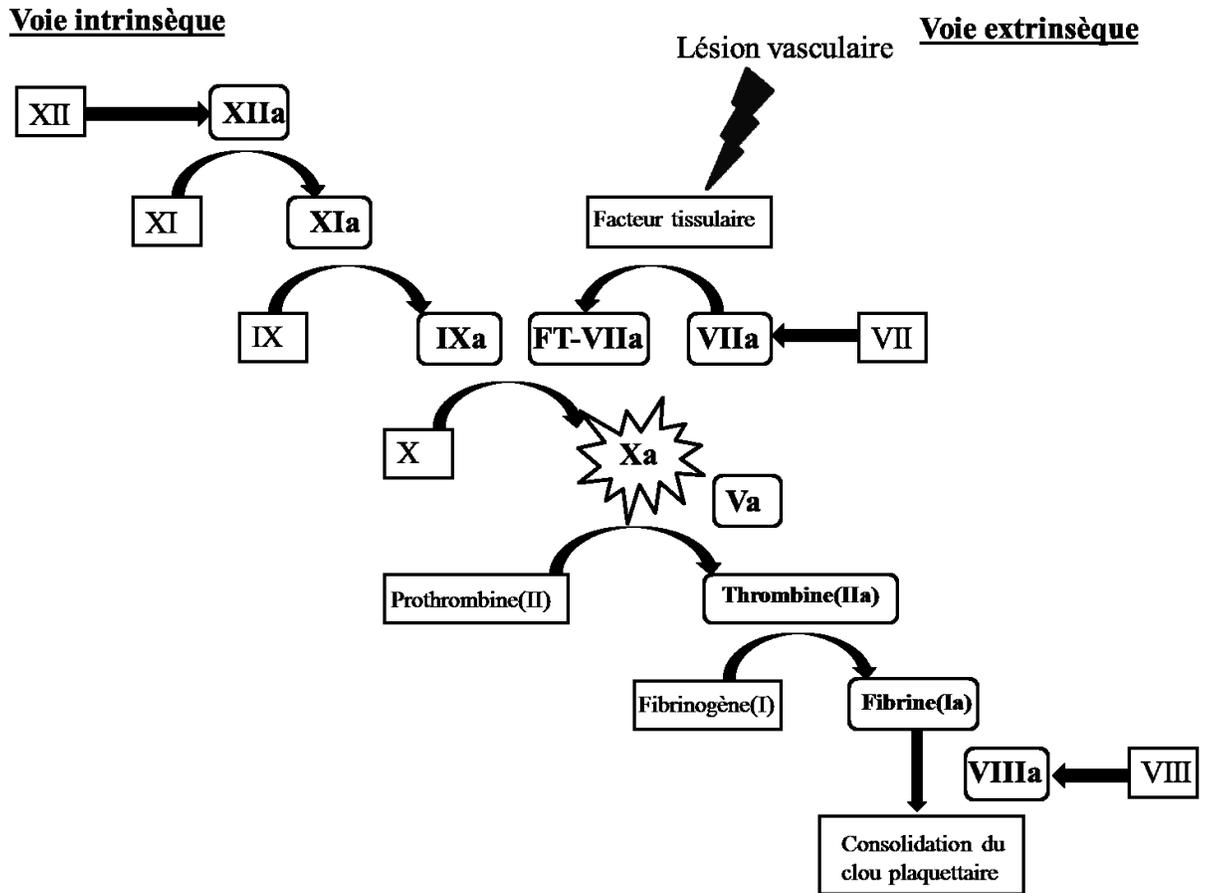


Figure 1. La cascade de coagulation : les voies intrinsèques et extrinsèques aboutissent à la formation du facteur X activé, qui déclenche l'activation de la voie commune, et aboutit à la formation de fibrine qui consolide le clou plaquettaire.

2.2.3 Contrôle antithrombotique :

Le processus de coagulation est régulé par plusieurs mécanismes tels que l'hémodilution des facteurs pro-coagulants, l'élimination des facteurs activés par le système réticulo-endothélial, et le contrôle par des mécanismes antithrombotiques naturels tels que l'antithrombine, la protéine C et son co-facteur la protéine S.⁶³ Un désordre dans ces mécanismes de régulation engendre des complications thromboemboliques, telles qu'observées dans les déficits d'antithrombine, de protéines C ou S qui seront détaillées ultérieurement.

Le « Tissue Factor Pathway Inhibitor » (TFPI, ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire), dont la concentration augmente lors d'injection intraveineuse d'héparine, participe également à la régulation de la coagulation en inhibant le facteur Xa. Le TFPI agit de deux façons : soit en inhibant directement le facteur Xa, soit en se liant au complexe VIIa-facteur tissulaire, entraînant une inactivation des facteurs IX et X.⁶⁴

La thromboxane est un vasoconstricteur produit par les plaquettes lors de leur agrégation. Sa synthèse implique l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) de type 1. La prostacycline, quant à elle, est produite par les parois endothéliales au moyen de l'enzyme COX-2 et a un effet inverse. Elle bloque l'agrégation plaquettaire et induit une vasodilatation. L'aspirine produit un effet anti-agrégant plaquettaire en inhibant de façon permanente la COX-1, interrompant de cette façon la production de thromboxane par les plaquettes.⁶⁵

2.2.4 Élimination du caillot :

Après le processus d'hémostase, la plasmine assure une repérméabilisation vasculaire en éliminant le caillot formé. Le plasminogène, précurseur de la plasmine, est activé par sa liaison avec la fibrine et l'activateur tissulaire du plasminogène.⁶⁶ La plasmine agit comme enzyme protéolytique en dégradant la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs plasmatiques prothrombotiques.⁶⁷ L'urokinase également est un activateur physiologique du plasminogène et participe à la fibrinolyse.

2.3 États prothrombotiques

2.3.1 Héréditaires :

2.3.1.1 Déficit en protéine S :

Introduction : La protéine S est une glycoprotéine vitamine-K dépendante décrite pour la première fois en 1977 par un groupe de Seattle, d'où elle tire son nom.⁶⁸ Quatre années plus tard, on lui reconnaissait des propriétés anticoagulantes.⁶⁹ La protéine S, dépourvue d'activité enzymatique, agit comme cofacteur à la protéine C activée (PCA), un anticoagulant naturel qui dégrade les facteurs pro-coagulants V et VIII activés (Va et VIIIa).⁷⁰ Un déficit en protéine S se traduit par une augmentation des facteurs Va et VIIIa, conférant ainsi une propension à la thrombose. C'est en 1984 que le lien clinique entre le déficit en protéine S et la thrombose veineuse était démontré, ainsi que son caractère héréditaire.^{71, 72} Récemment, le spectre d'actions de la protéine S s'élargissait considérablement avec la description d'activités hémostatiques indépendantes de la PCA et de son implication dans plusieurs phénomènes physiologiques non-hémostatiques (apoptose, prolifération cellulaire, régulation de libération de cytokines inflammatoires, athérosclérose, vasculogénèse, et oncogénèse) via l'activation de récepteurs TAM (de Tyro3, Axl et Mer) de l'enzyme tyrosine-kinase.⁷³

Mécanismes d'action hémostatique : La protéine S circule dans le plasma à une concentration de 350 nM. Contrairement à la protéine C, environ 60% de cette protéine S est liée au « C4 binding protein » (C4BP), une protéine régulatrice du système du complément, comprenant 7 chaînes α et de façon inconstante une chaîne β . Seule la C4BP contenant une chaîne β est liée à la protéine S. L'autre 40% de la protéine S circule dans le plasma sous forme libre et correspond à l'excès molaire de la protéine S par rapport à la C4BP.⁷⁴ Longtemps on a pensé que seule la forme libre agissait comme cofacteur à la PCA.⁷⁵ De nouvelles évidences

démontrent que le complexe protéine S-C4BP potentialise lui-aussi l'action inhibitrice de la PCA sur le facteur Va.⁷⁶

Il existe principalement 2 types d'action anticoagulante de la protéine S:

a) Mécanismes dépendant de la protéine C activée: La protéine S agit comme cofacteur à la PCA. Elle potentialise la fixation de la PCA sur les phospholipides membranaires, accélérant ainsi l'inhibition par la PCA des facteurs coagulants Va et VIIIa.^{77, 78} L'inhibition du facteur Va est mieux connue. La PCA inhibe le facteur Va en scindant sa chaîne lourde en positions Arg306 et Arg506.⁷⁹ En particulier, le clivage en position Arg306 est 20 fois plus rapide en présence de la protéine S qu'en son absence.⁸⁰

Le mécanisme par lequel la protéine S potentialise l'inactivation du facteur VIIIa par la PCA est moins bien compris. On a observé que la protéine S en milieu exempt de facteur IXa, potentialise d'au moins 3 fois l'action de clivage par la PCA du facteur VIIIa.⁸¹ Cependant, en présence de facteur IXa, la protéine S potentialise peu l'inhibition du facteur VIIIa par la PCA,^{81, 82} sauf s'il y a présence aussi du facteur V.⁸² L'hypothèse retenue est que la protéine S et le facteur V agiraient en synergie pour potentialiser la PCA.⁸²

b) Mécanismes indépendants de la protéine C activée : Même en l'absence de PCA, la protéine S peut exercer un effet direct d'anticoagulant naturel.⁸³ On a démontré in vitro que la protéine S inhibe directement le facteur X activé,⁸⁴ ainsi que les complexes de prothrombinases, constitués de facteur Xa couplé au facteur Va, qui transforment la prothrombine en thrombine.⁶¹ La protéine S favorise également la fibrinolyse grâce à son effet inhibiteur sur le « Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor » (TAFI), une proenzyme qui, lorsque activée par la thrombine, inhibe la fibrinolyse. La protéine S agit dès les premières étapes de formation de caillots en inhibant la formation de thrombine, empêchant ainsi l'activation du TAFI, et favorisant la fibrinolyse.⁸⁵

Récemment, on a découvert que la protéine S présente une action inhibitrice du facteur tissulaire, donc elle a une action directe sur la voie extrinsèque de la coagulation, indépendante de la PCA. La protéine S inhibe la voie du facteur tissulaire en favorisant l'interaction entre le facteur Xa et le TFPI, ce qui entraîne une inhibition du facteur Xa.^{64, 86}

Déficits héréditaires en protéine S : Le gène *PROS1* situé sur le chromosome 3 (3q11.2) code pour la protéine S, alors qu'un deuxième gène, le *PROS2*, est quant à lui inactif (pseudogène).⁸⁷ Plus de 130 mutations différentes causant une dysfonction de la protéine S ont été identifiées sur le gène *PROS1*.⁸⁸ En fonction de la concentration de la protéine S mesurée par titre antigénique et de son activité en tant que co-facteur avec la PCA, le déficit en protéine S a été classé en 3 types : Le type I : les antigènes de la protéine S (libre et totale) et l'activité avec la PCA sont toutes les deux basses (correspond à un déficit quantitatif). Le type II : Le titre d'antigène est normal mais l'activité est réduite (déficit qualitatif). Le type III : l'antigène libre de la protéine S et son activité sont réduites, mais le taux d'antigène total est normal. Environ 95% des individus vont avoir un déficit quantitatif (2/3 type I, et 1/3 type III), les 5% restants auront un déficit type II, qualitatif.⁷⁷

La prévalence du déficit en protéine S dans la population générale varie entre 0,03% et 0,13% selon les populations étudiées.⁸⁹ Le déficit héréditaire en protéine S se transmet de façon autosomique dominante. La plupart des porteurs d'un déficit en protéine S sont hétérozygotes. Les rares cas homozygotes ont une présentation clinique très sévère et potentiellement fatale dès le très jeune âge, caractérisée par un purpura fulminans nécessitant la transfusion de plasma frais congelé.⁹⁰

Déficits acquis et variations physiologiques : La synthèse de la protéine S est dépendante de la vitamine K et se produit principalement dans les hépatocytes, mais également par les cellules endothéliales⁸⁹, ostéoblastes, et cellules musculaires lisses. Un déficit acquis en protéine S peut résulter d'un défaut de synthèse (ex. : déficit en vitamine K, insuffisance hépatique, traitement à la warfarine) ou de sa consommation augmentée (ex. : coagulation intravasculaire disséminée). De plus, la concentration plasmatique en protéine S peut varier également en

fonction de l'âge, du sexe, du statut hormonal et lipidique, du tabagisme et d'autres facteurs génétiques.⁸⁹ Chez la femme, la concentration de base est plus faible que chez l'homme et augmente avec l'âge. Cependant, à cause de changements hormonaux, la concentration de protéine S chez la femme rejoint celle de l'homme après la ménopause. En contrepartie, le taux de protéine S diminue de façon marquée durant la grossesse,⁹¹ et lors de l'utilisation de contraception orale.⁹² Ces variations physiologiques de la concentration plasmatique en protéine S sont généralement temporaires, contrairement aux déficits héréditaires.⁸⁹

Manifestations cliniques : Le lien entre le déficit en protéine S et la thrombose veineuse est maintenant bien établi. La survenue de thromboses veineuses profondes aux membres inférieurs ou d'embolies pulmonaires à répétition représente la manifestation clinique typique chez les personnes avec déficit héréditaire en protéine S symptomatique. Plus rarement, les thromboses veineuses se manifestent en d'autres sites (cerveau, viscères, membres supérieurs). L'âge de présentation des manifestations cliniques est très variable, mais en moyenne il se situe autour de la trentaine. Une fois sur deux, aucun facteur précipitant la thrombose n'est retrouvé (ie : chirurgie, trauma, immobilisation prolongée...)⁹³ Chez les femmes avec déficit en protéine S, dans 20% des cas, la grossesse sera le facteur précipitant. Les femmes enceintes avec déficit en protéine S sont à plus haut risque d'avortements tardifs (rapport de cotes : 3,3), cependant une thromboprophylaxie effective réduirait significativement ce risque.^{94, 95}

Le rôle du déficit en protéine S dans la thrombose artérielle reste à ce jour controversé. Le lien entre le déficit en protéine S et la thrombose artérielle a été évoqué dans des rapports de cas décrivant la survenue d'un AVC ischémique ou de thromboses artérielles chez des individus avec un déficit en protéine S pour seule explication.^{15, 18, 96} Une petite série prospective identifiait un déficit en protéine S chez 5/36 patients de moins de 40 ans avec un AVC ischémique idiopathique, une proportion élevée qui suggérait une implication dans la pathogénèse de l'événement thromboembolique.¹⁵ Dans une plus grande étude rétrospective de 552 patients appartenant à 82 familles différentes, dont 308 sujets ayant un déficit héréditaire en protéine S, protéine C ou en antithrombine, l'antécédent d'événement thromboembolique artériel était significativement plus fréquent chez les personnes ayant un déficit en protéine S

dans le sous-groupe d'individus âgés de moins de 55 ans, comparativement à chez ceux sans déficit héréditaire (HR ajusté : 4,6; 95%CI : 1,1-18,3; P= 0,03).¹⁶ Dans une étude prospective brésilienne portant sur l'AVC ischémique de toutes étiologies, la prévalence du déficit en protéine S était significativement plus élevée chez 130 adultes de moins de 45 ans que chez 200 adultes plus âgés (prévalence : 11,5% versus 5,5%; p=0,001). La prévalence des états prothrombotiques était plus grande dans le sous-groupe d'AVC de cause indéterminée (p<0,001).¹⁴ Par contre, plusieurs autres études ne suggèrent pas de relation entre l'AVC ischémique et le déficit en protéine S. Dans une étude rétrospective de 1081 patients ayant déjà eu une thrombose veineuse, la prévalence du déficit en protéine S était de 2,7%, et l'antécédent d'AVC ischémique ou d'infarctus du myocarde n'était pas significativement associée au déficit en protéine S.⁹⁷ Une autre étude portant sur 424 individus en moyenne âgés de 66 ans n'identifiait pas de différence de prévalence du déficit en protéine S entre les 219 cas avec AVC ischémique de toute cause (prévalence : 0,9%) ou les sous-groupes étiologiques, et les 205 témoins sans AVC (prévalence : 1,0%; p=0,5).²³ Dans une étude rétrospective de 55 individus de 18-50 ans (âge moyen : 38,8 ans), un déficit en protéine S était identifié chez 4 patients (prévalence : 8%) à un premier dosage, mais n'était confirmé chez aucun d'entre eux à un deuxième dosage effectué 3 à 6 mois plus tard.²⁷ Une autre étude de prévalence n'identifiait aucun déficit en protéine S chez 127 individus âgés de moins de 45 ans avec un AVC ischémique.⁹⁸

Considérant le lien causal démontré entre le déficit en protéine S et la thrombose veineuse, ainsi que la survenue possible d'une embolie, qui de façon paradoxale peut gagner la circulation cérébrale via un FOP, des études de petit volume ont tenté de vérifier s'il y avait une association entre le déficit en protéine S et le FOP chez des patients avec AVC ischémique. Dans une étude prospective espagnole de 39 patients âgés de moins de 55 ans avec AVC ischémique d'étiologie indéterminée, la présence de FOP n'était pas associée au déficit en protéine S (p=0,85).⁹⁹ Une autre étude prospective chez 130 adultes de moins de 45 ans avec AVC ischémique de toutes causes ne trouvait pas de différence de prévalence du déficit en protéine S entre ceux qui ont un FOP et ceux qui n'en ont pas.³⁹

Concernant l'association du déficit en protéine S et la survenue d'infarctus du myocarde, plusieurs jeunes individus avec infarctus de myocarde ont été rapportés sans maladie coronarienne évidente, mais avec un déficit en protéine S isolé ou associé à d'autres états prothrombotiques.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Cependant plusieurs autres études n'arrivent pas à démontrer ce lien.^{104, 105} Dans une étude cas-témoins chez 70 patients ayant eu un infarctus du myocarde avant l'âge de 36 ans, la prévalence du déficit en protéine S n'était pas significativement différente, comparativement aux 260 contrôles sains.¹⁰⁴ Dans une autre étude de type cas-témoins chez 129 patients âgés de 45ans ou moins avec un infarctus du myocarde et 107 contrôles sains, aucun des cas ni des témoins ne présentait un déficit en protéine S.¹⁰⁵ Le lien entre la thrombose artérielle et le déficit en protéine S reste donc à ce jour mitigé.

2.3.1.2 Déficit en protéine C :

Introduction : La protéine C est une glycoprotéine dépendante de la vitamine K, qui fut isolée pour la première fois en 1976 à partir d'un plasma bovin. Elle a été nommée « C » parce qu'elle se trouvait dans le 3^{ème} des 4 groupes de protéines étudiées au laboratoire lorsqu'elle a été isolée, « pool C ».¹⁰⁶ C'est en 1981 que l'association entre la thrombose veineuse et le déficit en protéine C a été rapportée pour la première fois.¹⁰⁷ Par la suite, des formes homozygotes sévères de déficit en protéine C chez des enfants avec purpura fulminant ont été décrites.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ On sait maintenant que la protéine C est une protéine de coagulation qui a un rôle très important dans la régulation de la thrombine et de l'inflammation également.

Mécanisme d'action : La protéine C circule dans le plasma à de très petites concentrations, autour de 70 nM. C'est un zymogène inactif (une proenzyme) qui est activé par le complexe formé par la thrombine circulante et la thrombomoduline située sur les cellules endothéliales. Cette activation est facilitée par la liaison de la protéine C avec le récepteur de protéine C endothélial. La PCA, potentialisée par des cofacteurs protéiques (la protéine S et le facteur V) et lipidiques (phospholipides et « high density lipoprotein » (HDL) inhibe les facteurs

pro-coagulants activés Va et VIIIa en les clivant. Ainsi, la PCA régule à la baisse la formation de thrombine initiée par les facteurs activés Va et VIIIa au début de la cascade de coagulation.¹¹⁰

Épidémiologie et génétique : La prévalence du déficit en protéine C chez les gens avec thromboembolie veineuse est de 2% à 5%.^{111, 112} Étonnamment, chez des sujets sains, la prévalence du déficit en protéine C est relativement élevée. Elle a été estimée à 0,4% chez des donneurs de sangs sains sans antécédent personnel ou familial de thromboembolie veineuse.¹¹³ Ceci suggère que le déficit en protéine C en lui-même est un facteur de risque modéré de thrombose veineuse, mais soulève également l'hypothèse de l'existence de facteurs additionnels qui prédisposeraient certaines familles à des thromboses.¹¹⁴ Cette hypothèse a été soutenue avec la découverte de la résistance à la PCA, principalement liée à la mutation du facteur V Leiden.

Le déficit de protéine C est le plus souvent de nature génétique et hétérozygote. La plupart des mutations génétiques de la protéine C résultent en un déficit en protéine C de type I, où le déficit en protéine C est quantitatif: titre antigénique bas et activité fonctionnelle réduite. Dans le déficit en protéine C type II le taux de protéine C est normal mais son activité est réduite. Le type II compte pour environ 15% des déficits en protéine C symptomatiques.¹¹⁵ Il n'y a pas de prédilection ethnique ou raciale pour le déficit héréditaire en protéine C. Jusqu'à présent, il existe plus de 160 mutations identifiées sur le gène de la protéine C.¹¹⁰ Le déficit en protéine C peut aussi être également acquis, secondaire à une insuffisance hépatique, un traitement à la warfarine, une coagulation intravasculaire disséminée ou un processus inflammatoire sévère.

Manifestation clinique : L'expression clinique du déficit hétérozygote en protéine C est très variable. Plusieurs porteurs hétérozygotes restent asymptomatiques alors que d'autres présentent des thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes, le plus souvent à partir de la vingtaine (médiane: 45ans chez des gens non-sélectionnés et 30 ans chez ceux avec antécédent familial de thrombophilie).¹¹⁶ La veine fémorale et la veine mésentérique sont les sites de thrombose les plus fréquents. La thrombose veineuse cérébrale a également été associée au déficit en protéine C, qu'il soit isolé ou en association avec d'autres états prothrombotiques tels que la contraception orale.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Jusqu'à présent, le rôle du déficit en protéine C dans la survenue de la thrombose artérielle n'est pas très bien établi. Plusieurs rapports de cas ainsi que des séries de cas ont décrit la présence d'un déficit en protéine C chez des patients avec AVC ischémique ou infarctus du myocarde.^{19, 120, 121} Dans une étude rétrospective chez 50 patients avec AVC ischémique à l'âge de ≤ 45 ans, 3 patients avaient un déficit en protéine C (prévalence : 6,0%). Un de ces 3 patients a présenté une thrombose veineuse périphérique peu avant l'AVC, ce qui peut suggérer une embolie paradoxale, alors qu'aucune autre cause d'AVC ischémique connue n'était retrouvée chez les 2 autres.¹²² Dans une étude prospective ayant recruté 36 patients âgés de ≤ 40 ans, avec AVC ischémique de cause indéterminée, un seul patient présentait un déficit en protéine C (prévalence : 2,7%).¹⁵ Dans une autre étude prospective de 60 patients âgés de < 45 ans, 3 patients avec AVC ischémique inexpliqué présentaient un déficit en protéine C (prévalence 5,0%), associé à une consommation abusive d'alcool chez un patient, et à un tabagisme excessif chez un autre.¹²³ Par contre, les études plus volumineuses ont été négatives. Une étude prospective chez 14700 individus âgés de 45 à 64 ans lors du recrutement rapportait une association non-significative entre le déficit en protéine C et la survenue d'un AVC ischémique (n=191), au cours d'un suivi médian de 7,2 ans (rapport de cote : 0,89 ; 95%IC= 0,75-1,00 ; p=0,18).¹²⁴ Dans une autre étude prospective, un déficit en protéine C était mesuré durant la phase aiguë de l'AVC chez un seul des 127 patients recrutés, et son dosage était normalisé à un deuxième test 3 mois plus tard.⁹⁸ Il en était de même dans une autre étude prospective chez 120 patients de 15 à 45 ans (médiane : 38 ans) avec AVC ischémique ou AIT; un déficit en protéine C était présent chez 3 patients au premier dosage et normalisé au contrôle.²⁸ Dans la population pédiatrique, une méta-analyse identifiait une association significative entre le déficit en protéine C et l'AVC ischémique (rapports de cotes : 6,49; 95%IC=2,96-14,27).¹²⁵ Par contre, aucune étude avec groupe contrôle n'a établi d'association significative entre l'AVC ischémique et le déficit en protéine C chez l'adulte. Dans une étude comparant 219 cas avec un AVC ischémique et 205 contrôles sains, la prévalence du déficit en protéine C était de 1,4% parmi les cas et de 2,0% parmi les témoins (rapport des cotes : 0,7; 95%IC=0,2-3,1, p=0,6).²³

Des rapports de cas ou séries de cas ont évoqué la pertinence du déficit en protéine C chez le jeune adulte avec AVC ischémique en présence d'un FOP suggérant une embolie

paradoxe.^{126, 127} Cependant, deux études prospectives n'identifiaient aucune différence dans la prévalence du déficit en protéine C entre les groupes avec et sans FOP; l'une portait sur 130 patients âgés de 15 à 45 ans avec AVC ischémique et l'autre sur 39 patients de ≤ 55 ans avec AVC ischémique idiopathique.^{79, 80}

Le rôle du déficit en protéine C dans la survenue de thromboses coronariennes a également été étudié et reste tout aussi controversé. Dans une étude Espagnole de type cas-témoins, le déficit en protéine C était plus élevé chez 231 jeunes adultes de ≤ 50 ans avec un infarctus du myocarde que chez les témoins sains (rapport des cotes ajusté : 3,2; CI95%=1,5-7,0). De plus, une corrélation était rapportée entre le déficit en protéine C et le nombre d'artères coronaires atteintes, ainsi que la sévérité de l'atteinte.¹²⁸ Cependant, dans une étude rétrospective, la prévalence du déficit en protéine C n'était pas différente entre les 43 sujets avec infarctus aigu du myocarde et les contrôles sains.¹²⁹

2.3.1.3 Déficit en antithrombine :

L'antithrombine est un anticoagulant naturel qui inhibe la thrombine, ainsi que les facteurs IXa et Xa.¹³⁰ C'est en 1905 que Morawitz a émis l'hypothèse que l'antithrombine était à l'origine de l'inhibition de l'activité de la thrombine. Ce n'est qu'en 1963 que l'essai clinique sur plasma a été rapporté.¹³¹ Peu après, le lien entre le déficit en antithrombine et la thrombose veineuse a été décrit chez les membres d'une même famille.¹³²

L'antithrombine contient 2 sites fonctionnels: le centre réactif et le site de liaison avec l'héparine. Lorsque l'antithrombine se lie à la thrombine, il y a une déléation du site réactif de la thrombine; le complexe thrombine-prothrombine devient ainsi inactif et est éliminé de la circulation.¹³⁰ L'antithrombine elle-même n'est qu'un lent inhibiteur de la thrombine, mais ce processus d'inactivation peut être amplifié de 50 à 100 fois lorsque l'héparine sulfate, présente sur les cellules endothéliales saines, se lie à l'antithrombine en son récepteur d'héparine.¹³³ Ce processus constitue la base de l'utilisation de l'héparine comme agent antithrombotique.

Différentes mutations géniques peuvent causer un déficit en antithrombine. La transmission est généralement autosomique dominante. Il existe 2 types de déficit en antithrombine. La concentration plasmatique en antithrombine est basse dans le type I. Elle est normale dans le type II, mais la fonction de l'antithrombine est réduite. Le déficit de type I homozygote est vraisemblablement incompatible avec la vie. À notre connaissance, aucun cas n'a été décrit. Au contraire, plusieurs survivants homozygotes avec déficit de type II ont été rapportés.¹³⁴ Quant aux hétérozygotes, le déficit de type I est rare dans la population générale (1 sur 2000) et il multiplie par environ 10 le risque de thrombose veineuse. Sa prévalence est d'environ 1-2% dans la population avec thrombose veineuse. La prévalence du déficit en antithrombine en général est parmi les plus rares anomalies prothrombotiques, variant de 0,5% à 1% des individus avec un premier événement thromboembolique veineux,¹¹¹ et autour de 1/600 dans la population générale.¹³⁵

Le déficit en antithrombine peut être également acquis, dans une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombose aiguë, une insuffisance hépatique, un syndrome néphrotique et l'utilisation de contraception orale et évidemment d'héparine.

Bien que le déficit en antithrombine soit l'une des causes les plus rares de thrombophilie héréditaire, son lien avec la survenue de thrombose veineuse est très bien établi.¹¹¹ Dans une grande étude portant sur 150 familles avec thrombophilie, le déficit en antithrombine était associé à un risque relatif de thrombose veineuse de 8,1 (95%IC : 3,4-19,6).¹³⁶ Cependant, le rôle du déficit en antithrombine dans la survenue de thromboses artérielles n'est pas très clair. Plusieurs rapports de cas ont décrit la présence de déficit en antithrombine chez des individus avec thrombose artérielle pour laquelle aucune autre cause ne pouvait être identifiée.^{20, 137, 138} Toutefois, plusieurs études n'ont pas démontré d'association. Dans une analyse rétrospective de 3 individus avec thrombose veineuse profonde et déficit confirmé en protéine C, protéine S ou antithrombine, 26% des 552 membres familiaux du 1^{er} et 2^e degrés présentaient un déficit en au moins l'un de ces anticoagulants naturels. Par contre, au questionnaire, un seul membre avait un antécédent de thrombose artérielle. Il s'agissait d'un AVC ischémique (p=1,0).¹⁶ Dans une étude prospective de 36 patients âgés de 40 ans ou moins avec AVC ischémique de cause

inconnue, le déficit en antithrombine était présent chez un seul patient (2,7%).¹⁵ Dans une autre étude de type cas-témoins portant sur 34 cas âgés de 40 ans ou moins avec AVC ischémique et 120 témoins sains, la concentration en antithrombine était normale chez tous les sujets.²⁴ Dans une étude prospective, une première mesure documentait un déficit en antithrombine chez 3 des 127 patients avec AVC ischémique et âge moyen de 34,4 ans qui furent recrutés sur 2 ans. Une deuxième mesure 3 mois plus tard révélait une concentration normalisée, suggérant un déficit acquis.⁹⁸

Le déficit en antithrombine reste peu fréquent même en présence d'un FOP. Chez 130 jeunes adultes espagnols avec AVC ischémique prospectivement recrutés sur 1 an, la prévalence du déficit en antithrombine était semblable entre les groupes avec versus sans FOP, que l'AVC soit idiopathique ou non.³⁹

Seuls quelques rapports de cas et petites séries décrivent une possible relation entre déficit en antithrombine et infarctus du myocarde.¹³⁹⁻¹⁴¹ Les plus grandes études ne démontrent pas ce lien. Dans une étude cas-témoins chez 129 patients avec infarctus du myocarde (cas) et 107 contrôles sains, aucun patient ne présentait de déficit en antithrombine.¹⁰⁵ Dans une autre étude type cas-témoins, il n'y avait pas de différence significative dans la prévalence du déficit en antithrombine entre 70 patients ayant eu un infarctus du myocarde avant l'âge de 36 ans et 260 contrôles sains.¹⁰⁴

2.3.1.4 Facteur V Leiden :

Le facteur V (FV) est une protéine pro-coagulante dont la forme activée (FVa) sert de cofacteur au facteur Xa dans l'activation de la prothrombine (voir figure 1). La PCA agit comme agent anticoagulant en clivant le FVa en position arginine 506. La substitution nucléotidique G1691A se traduit par une mutation de l'acide aminé arginine par une glutamine en position 506 du facteur V qui empêche la PCA de se fixer sur le site habituel de clivage. Cette mutation rendant le FV résistant à la PCA est connue sous le nom de facteur V Leiden (FVL).¹⁴²

À l'échelle mondiale, environ 3% de la population est porteur hétérozygote de la mutation du FVL.¹³⁰ On croit que cette mutation est survenue il y a 21 000 à 34 000 années, chez un seul individu Caucasien.¹⁴³ Elle est donc très prévalente au sein de cette ethnie, les hétérozygotes atteignant 10-15% des Scandinaves.^{144, 145} Par contre, cette mutation est virtuellement absente chez les non-Caucasiens.

Manifestations cliniques : La mutation du FVL cause le plus souvent des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, mais des thromboses veineuses cérébrales, portales, et rétinienne ont souvent été rapportées.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Comparativement à la population générale, le risque de thrombose veineuse est multiplié par 4,9 pour les hétérozygotes et par 9,9 pour les homozygotes.¹⁴⁹ Ce risque augmente davantage lorsque le FVL est associé à un facteur de risque acquis tel que le tabagisme, la grossesse ou la contraception orale.^{150, 151}

L'association FVL et AVC ischémique reste incertaine, même chez les jeunes adultes.¹⁵² Dans une étude Italienne de type cas-témoins, le FVL était retrouvé chez 30/202 cas (14,9%) avec AVC ischémique de toutes causes âgés de ≤ 50 ans (médiane : 39 ans) et chez 43/1036 contrôles sains appariés (4,2%).¹³ La différence de prévalence entre les deux groupes était statistiquement significative (rapport des cotes : 4,03; 95%IC : 2,46-6,00). L'association était également forte chez les femmes (rapport des cotes : 3,95; 95%IC : 1,55-10,05) mais pas pour divers sous-groupes étiologiques de l'AVC ischémique. Cependant, dans une autre étude cas-témoins comparant 340 Caucasiens avec AVC ischémique de cause indéterminée (cas) et 272 contrôles avec une insuffisance veineuse précoce, la prévalence du FVL n'était pas significativement différente.²⁶ L'association demeurait absente même dans le sous-groupe avec FOP. De plus, une méta-analyse de 33 études totalisant 25 053 patients ne démontrait pas d'association significative entre FVL et l'AVC ischémique (rapport des cotes : 1,27; 95%IC : 0,86-1,87).¹⁵³

Dans une autre méta-analyse, la prévalence du FVL était comparable entre les cas avec AVC ischémique et FOP et les contrôles avec AVC sans FOP ou sans AVC ni FOP (rapport des

cotes : 1,18; 95%IC : 0,73-1,90).¹⁵⁴ Dans une étude prospective se limitant aux AVC ischémiques idiopathiques chez le jeune (âge ≤ 55 ans), mais n'incluant que 39 patients, la prévalence du FVL n'était pas significativement différente entre les deux groupes avec ou sans FOP.⁹⁹

L'association FVL et infarctus du myocarde reste elle-aussi incertaine. Une association significative a été documentée dans une étude comparant la prévalence du FVL chez les cas avec infarctus du myocarde sans sténose coronarienne (13/107; 12,1%) et chez les contrôles avec infarctus du myocarde et sténose coronarienne (11/244; 4,5%; $p=0,01$) ou chez des contrôles sains (20/400; 5,0%; $p=0,01$).¹⁵⁵ Cependant, une étude plus volumineuse ne démontrait pas de différence de prévalence entre 1210 cas ayant survécu à un premier infarctus du myocarde à un âge <45 ans et 1210 contrôles sains appariés (rapport des cotes : 1,1; 95%CI : 0,6-2,1).¹⁵⁶

2.3.1.5 Mutation G20210A du gène de la prothrombine :

La prothrombine ou facteur II est le précurseur de la thrombine, une protéine dépendante de la vitamine K, qui joue un rôle essentiel dans la cascade de coagulation. La prothrombine est synthétisée dans le foie et circule avec une demi-vie d'environ 3 à 5 jours. Le gène de la prothrombine est situé sur le chromosome 11. La substitution nucléotidique de la guanine par l'adénine sur ce gène en position 20210 constituerait un milieu pro-coagulant en élevant la concentration plasmatique de prothrombine de 30% chez les hétérozygotes et de 70% chez les homozygotes.^{157, 158}

Prévalence : La prévalence de la mutation G20210A de la prothrombine varie à l'échelle mondiale. Les hétérozygotes comptent pour 0,7 à 4 % des Caucasiens. La prévalence est presque deux fois plus grande dans le sud de l'Europe (3,0%) que dans le nord (1,7%), étant particulièrement élevée en Italie (4%) et vraisemblablement très basse chez les individus d'origine africaine ou asiatique.³⁸

Manifestations cliniques : La mutation G20210A du gène de la prothrombine augmente le risque d'événements thromboemboliques en différents territoires veineux, incluant thrombose veineuse aux membres inférieurs, embolie pulmonaire et thrombose veineuse cérébrale. Le risque de thrombose veineuse est multiplié par 2,8-3,2 pour les hétérozygotes et par 6,7 pour les homozygotes.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ La grossesse et le post-partum amplifient le risque de thromboembolie veineuse lorsque combinés à la mutation G20210A.¹⁶¹

Bien que la mutation G20210A soit très clairement associée à la thromboembolie veineuse, son rôle dans la thrombose artérielle demeure incertain, particulièrement chez les jeunes adultes avec un AVC ischémique. Dans une étude de type cas-témoins chez 219 patients avec AVC ischémique de toutes causes confondues (âge moyen : 66,1 ans) et 205 contrôles sains (âge moyen : 67 ans), la prévalence de la mutation G20210A n'était pas significativement différente entre les cas (3,7%) et les témoins (2,0%; rapport des cotes : 1,9; 95%IC : 0,5-6,2; p=0,3) et ce indépendamment de l'étiologie de l'AVC ischémique.²³ Dans une volumineuse étude américaine portant sur une cohorte prospective de 22 070 hommes en bonne santé âgés de 40 à 80 ans, la mutation G20210A fut recherchée chez les 833 hommes qui, au cours d'un suivi de 10 ans, développèrent un AVC, un infarctus du myocarde ou une thromboembolie veineuse, ainsi que chez 1774 contrôles sains restés sans événement vasculaire au cours du même suivi et appariés pour l'âge et le statut de tabagisme. La mutation n'était aucunement associée à l'AVC ischémique (risque relatif : 1,1; 95%IC : 0,6-2,1; p=0,8). Étonnamment dans cette étude, la mutation G20210A n'était pas davantage associée à la thromboembolie veineuse alors que le FVL l'était.²⁵ Par contre, dans une étude européenne récente de type cas-témoins, la mutation G20210A tendait à être plus fréquente parmi 397 individus de 15 à 49 ans avec AVC ischémique d'étiologie variée que chez 426 contrôles sains (rapport des cotes : 2,5; 95%IC : 0,9-6,5; p=0,07).¹² En analyse de sous-groupes, aucun sous-groupe étiologique ne ressortait mais l'association devenait significative dans le sous-groupe d'âge 15-42 ans (rapport des cotes : 5,9; 95%IC : 1,2-28,1; p=0,03). Dans la même publication, une méta-analyse intégrant 17 autres études rapportait une association entre la mutation G20210A et l'AVC ischémique à un âge <55ans (rapport des cotes : 1,4; 95%IC : 1,1-1,9; p=0,02).¹² Une petite étude de type cas-témoins suggérait elle-aussi une association entre la présence du FVL ou de la mutation

G20210A du gène la prothrombine et l'AVC ischémique idiopathique chez des femmes de <50ans utilisant une contraception orale (OR= 3,59; 95%IC= 1,28-10,5).¹⁶²

Une association entre la mutation G20210A et l'infarctus du myocarde n'a pas été clairement démontré. Dans une étude de type cas-témoins, la prévalence de la mutation G20210A était de 11,4% chez 70 cas ayant eu un infarctus du myocarde à l'âge de ≤ 35 ans et de 3,1% chez 260 témoins sains (rapport des cotes ajusté : 4,3; 95%IC=1,3-14,0). La combinaison du tabagisme et de la mutation G20210A conférait un risque considérablement plus élevé comparativement aux non-fumeurs sans cette mutation (rapport des cotes : 58,0; 95%IC : 11,4-294,0).¹⁰⁴ Une grande étude de cohorte (citée plus haut) incluant 833 Américains avec infarctus du myocarde, AVC ischémique ou thromboembolie veineuse, ne documentait pas d'association entre la présence de la mutation G20210A et l'infarctus du myocarde durant un suivi de 10 ans.²⁵ Une méta-analyse d'études cas-témoins ne démontrait pas d'association entre la mutation G20210A et l'infarctus du myocarde (rapport de cotes : 0,89; IC95% : 0,59-1,35; p=0,6), même lorsque des études portant sur les adultes de <55 ans étaient considérées (rapport de cotes : 1,11; 95%IC : 0,79-1,56; p=0,6).¹⁶³ Dans une étude italienne subséquente de type cas-témoins, la prévalence de la mutation G20210A n'était pas significativement différente entre 1210 cas ayant survécu à un infarctus du myocarde à l'âge de ≤ 45 ans et 1210 contrôles sains (rapport des cotes ajusté : 1,0; 95%IC : 0,5-1,9).¹⁵⁶

2.3.2 États prothrobotiques acquis :

2.3.2.1 Anticorps antiphospholipides :

Le syndrome antiphospholipides (SaPL) est une condition auto-immune acquise. Elle se caractérise par la présence d'auto-anticorps polyclonaux dirigés contre les phospholipides membranaires et entraînant la survenue de thromboses veineuses ou artérielles. Le SaPL est l'un des états prothrombotiques acquis les plus fréquents, étant rapporté dans certaines études chez 15-20% des individus avec thromboses veineuses profondes avec ou sans embolie pulmonaire, 20-25% des nouveaux AVC ischémiques chez les sujets âgés de ≤ 50 ans, et 10-15% des avortements récidivants.^{28, 164, 165}

Selon les critères de Sapporo révisés à Sydney en 2006 (appelés également les critères de Sydney), le diagnostic définitif du SaPL requiert parmi les critères suivants, la présence d'au moins un critère clinique **ET** au moins un critère biologique⁵⁰ :

- Critères cliniques : la présence de
 - Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de thrombose veineuse, artérielle, ou au sein de petits vaisseaux, confirmée par imagerie ou histologie (N.B. : La thrombose d'une veine superficielle ne fait pas partie des critères cliniques).
- OU**
- Morbidité durant la grossesse: (a) mort fœtale à ≥ 10 semaines gestationnelles (SG); (b) ≥ 1 naissances prématurées (≤ 34 SG); ou (c) ≥ 3 épisodes d'avortement précoce (≤ 10 SG).
- Critères biologiques : À au moins **2 reprises** séparées de ≥ 12 semaines durant les 5 premières années suivant l'évènement clinique, il y a présence d'au moins un des anticorps antiphospholipides parmi les suivants,¹⁶⁶ :
 - Anticardiolipines IgG ou IgM (**titre >40 unités GPL ou MPL ou >99^e percentile**)

- Anti-beta2-glycoprotéines type I (aβ2GP-I) IgG ou IgM (titre >99^e percentile)
- Anticoagulants lupiques présents dans le plasma, détectés selon les lignes directrices de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.^{167, 168}

Le SaPL peut être présent de façon isolée, sans aucune autre pathologie associée (SaPL primaire), ou être associé à d'autres maladies auto-immunes (SaPL secondaire), le plus souvent un lupus érythémateux disséminé. Au-delà de cette division en SaPL primaire et secondaire, il est suggéré de spécifier s'il y a présence ou absence de facteurs de risques thromboemboliques additionnels. Enfin, certains patients ne remplissent pas les critères bien définis pour le diagnostic du SaPL mais présentent des manifestations cliniques ou des tests sanguins très souvent associés au SaPL sans lui être spécifiques. Les manifestations cliniques « hors-critères » associées au SaPL sont les suivantes⁵⁰ :

- Anomalies valvulaires (nodules, végétations non infectieuses de Libman-Sacks)
- Livedo reticularis
- Thrombocytopenie ($<100 \times 10^9/L$)
- Néphropathie
- Manifestations neurologiques^{169, 170} (déficits cognitifs, lésions de la substance blanche cérébrale)

Les manifestations biologiques « hors-critères » associées au SaPL⁵⁰ :

- Titres d'anticardiolipines IgG ou IgM entre 15 et 40 GPL ou MPL unités
- Anticorps anticardiolipines et aβ2GP de type IgA
- Anticorps antiphosphatidylserine et antiphosphatidylethanolamine
- Anticorps antiprothrombine et anticorps anti-complexe phosphatidylserine-prothrombine

Pour répondre aux critères du SaPL, l'augmentation des titres d'anticorps anticardiolipines IgM ou IgG doit être modérée à élevée. Cependant, la définition de « titres « modérés à élevés » n'est pas uniformisée.^{50, 171} De plus, la thrombogénicité croît avec le titre et il est difficile de

déterminer un titre minimal à partir duquel surviennent les manifestations cliniques du syndrome.¹⁷² Même une augmentation modeste des titres d'anticorps anticardiolipines pourrait conférer une thrombogénicité accrue. Dans une étude canadienne incluant 208 patients chez qui un SaPL était suspecté et 208 contrôles appariés pour l'âge et le sexe, la présence d'anticorps anticardiolipines (titres >15 unités GPL ou MPL) était associée à aux événements thromboemboliques artériels ou veineux (rapport des cotes : 5,2; 95%IC : 2,29-11,78). Pour les IgG >15 unités GPL, chaque augmentation des titres de 10 unités élevait le risque thromboembolique artériel (rapport des cotes : 1,07; 95%IC : 1,01-1,13) et veineux (rapport de cotes : 1,06; 95%IC : 1,02-1,11).¹⁷³

Pathogénèse : Le mécanisme pathophysiologique par lequel les anticorps antiphospholipides se développent et augmentent le risque thromboembolique n'est pas complètement élucidé. L'une des hypothèses les plus acceptées propose que l'exposition à des agents infectieux induit la synthèse d'anticorps qui par antigénicité croisée chez certains individus prédisposés sont dirigés de façon autoimmune contre des antiphospholipides membranaires ou d'autres constituants.¹⁷⁴ On a identifié différents mécanismes possibles par lesquelles les anticorps antiphospholipides induisent des thromboses vasculaires.¹⁷⁵ En particulier, les anticorps antiphospholipides peuvent :

- Inhiber la protéine C activée¹⁷⁶⁻¹⁷⁹
- Se lier aux plaquettes et promouvoir l'activation plaquettaire¹⁸⁰⁻¹⁸²
- Interagir avec les cellules endothéliales et induire l'expression de molécules d'adhésion et du facteur tissulaire résultant en un état prothrombotique¹⁸³⁻¹⁸⁵
- Inhiber l'antithrombine¹⁸⁶
- Activer la voie du complément générant des produits de dégradation favorisant un état inflammatoire thrombogène^{187, 188}

Le rôle du SaPL comme facteur indépendant dans la survenue de l'AVC ischémique, chez le jeune en particulier, a lui aussi bien été démontré au cours des dernières années.^{24, 189-192} Une petite étude de type cas-témoins identifiait la présence d'anticorps antiphospholipides à deux reprises et à ≥ 12 semaines d'intervalle chez 21/34 (61,7%) individus âgés de 2-39 ans avec AVC

ischémique idiopathique et chez seulement que 2/120 (1,7%) contrôles sains, résultant en un étonnant rapport des cotes de 156,6 (95%IC : 26,0-943,5).²⁴ La plupart des autres études sur le sujet ne se basent toutefois que sur une seule mesure positive des anticorps antiphospholipides, sans vérification à ≥ 12 semaines. Dans une étude rétrospective évaluant des individus de 15-44 ans avec AVC ischémique (n=44) et AIT (n=11), la prévalence des anticorps anticardiolipines positifs (titres ≥ 20 unités GPL ou MPL) était de 6/55 (11%) parmi les sujets avec ischémie cérébrale et de 1/56 (2%) parmi les contrôles sains (p=0,054). Malheureusement, cette publication ne rapporte pas la proportion des titres qui n'étaient que légèrement élevés (20-40 unités GPL ou MPL). Les anticorps antiphospholipides au total étaient significativement plus fréquents chez la femme que chez l'homme (p=0,014).¹⁹³ Dans une étude multicentrique, 61/160 (42,1%) femmes de ≤ 44 ans avec un premier AVC ischémique et 86/340 (27,9%) contrôles appariés pour l'âge sans événement thrombotique présentaient un anticorps anticardiolipine IgG, IgM ou IgA ou un anticoagulant lupique positif (p=0,003). L'association persistait après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires (rapport des cotes : 1,87; 95%IC : 1,24-2,83; p=0,0027).¹⁹⁴

Dans l'AVC ischémique, comme dans la thrombose en général, des données suggèrent que les anticardiolipines soient thrombogènes même à de faibles titres et de façon plus marquée avec les titres plus élevés. Dans une population multiethnique, des anticorps anticardiolipines IgG ou IgM positifs (titres $> 10,9$ MPL ou $> 22,9$ GPL) étaient présents chez 34% des 524 cas avec AVC ischémique et 11% des 1020 contrôles (rapport des cotes ajusté pour l'âge, le sexe, la race/ethnicité et les facteurs de risques traditionnels d'AVC ischémique : 4,0; 95%IC : 3,0-5,5).¹⁹⁰ Dans cette étude, le rapport de cotes ajusté associé aux titres d'anticorps anticardiolipines les plus élevés ($> 30,0$ unités GPL ou $> 15,0$ unités MPL) était le double de celui des titres plus modestement augmentés (22,9-30,0 unités GPL ou 10,9-15,0 unités MPL). Toutefois, cette différence n'était pas significative. Dans cette étude l'âge moyen était de $71,6 \pm 11,4$ ans chez les cas et de $65,8 \pm 10,6$ ans chez les témoins. Bien qu'une tendance de titres plus élevés étaient retrouvée dans le sous-groupe d'âge > 72 ans, autant chez les cas que les témoins, le risque d'AVC ischémique ne variait pas en fonction de l'âge dans l'analyse multivariée. La proportion de cas avec des anticorps anticardiolipines positifs ne différait pas

significativement entre les sous-groupes étiologiques de l'AVC ischémique, incluant 48/131 cas (36,6%) parmi les AVC idiopathiques.¹⁹⁰

Le rôle du FOP et de l'ASIA dans l'AVC ischémique associé au SaPL est incertain. À partir de 582 patients avec AVC ischémique, une échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) fut réalisée chez les 9 patients consécutifs avec SaPL pour rechercher la présence d'un FOP et d'un ASIA. Ces cas furent comparés avec 41 contrôles sans SaPL avec AVC ischémique idiopathique appariés pour l'âge et le sexe parmi 137 patients ayant subi une ETO. Le FOP était significativement plus prévalent dans le groupe avec SaPL que dans le groupe contrôle (89% vs 41%; $p=0,027$). Il en était de même pour l'ASIA (28% vs 67%; $p=0,015$).¹⁹⁵ Cette étude de petit volume suggère que le FOP et l'ASIA puissent servir de passage aux embolies veineuses ou même agir comme sources d'embolies dans le SaPL. Toutefois, à notre connaissance, aucune autre étude n'a depuis rétesté cette hypothèse.

Plusieurs évidences supportent aussi l'association entre ischémie myocardique et le SaPL.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Dans une autre étude, des anticorps anticardiolipines (IgM ou IgG) étaient présents chez 14% de 124 survivants d'infarctus du myocarde âgés de ≤ 65 ans et 3% de 76 contrôles appariés pour l'âge et le risque coronarien ($p<0,01$). Durant le suivi de 19 ± 3 mois, le groupe avec SaPL expérimentait plus souvent un événement thromboembolique récidivant, incluant AVC, AIT, embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes (41% vs 4%; $p<0,0001$) ou un infarctus du myocarde (35% vs 10%; $p<0,01$) comparativement au groupe contrôle.¹⁹⁷ L'étude prospective cas-témoins chez les hommes participant au Honolulu Heart Program suggère que parmi les anticorps anticardiolipines, ce sont ceux de type IgG dépendants de la $\beta 2$ GP type 1 qui sont significativement associés à l'infarctus du myocarde et à l'AVC ischémique.¹⁹⁶

2.3.3 Autres facteurs potentiellement prothrombotiques:

2.3.3.1 Migraine avec aura :

La migraine est une condition neurologique reconnaissable. Il s'agit d'un type de céphalées parfois précédées d'une aura, le plus souvent visuelle ou sensitive. La douleur est généralement pulsatile, latéralisée à un hémicrâne, d'intensité modérée à sévère et associée à des nausées, photophobie et sonophobie. Elle persiste pour au moins quelques heures. Chez les 20 à 60 ans, sa prévalence est de 6% pour les hommes et de 15 à 17% pour les femmes.¹⁹⁹ Différentes études rapportent que 14,6 à 66,5% des migraineux sont porteurs d'un FOP, une forte prévalence qui suggère un rôle possible dans la pathogénèse de la migraine.²⁰⁰ La prévalence du FOP est plus forte dans la migraine avec aura (46,3% à 88,0%) comparativement à la migraine sans aura (16,2% à 34,9%).²⁰⁰ Le mécanisme physiopathologique reliant FOP et migraine reste incertain. Une des hypothèses est que des embolies sub-cliniques et des métabolites du système veineux court-circuitent le filtre du poumon grâce au FOP, passant directement dans la circulation systémique, ce qui favoriserait l'activation du système trigémino-vasculaire impliqué dans la migraine. En particulier, la sérotonine, qui est normalement métabolisée par la monoamine oxydase pulmonaire, passerait directement en circulation systémique en évitant les poumons. En réponse à la sérotonine, il y aurait augmentation de l'activation et de l'agrégation plaquettaire qui pourrait déclencher une migraine et précipiter une aura.²⁰¹ Un autre mécanisme postule qu'une hypoxémie transitoire causée par le passage de sang veineux vers la circulation artérielle cause une ischémie cérébrale subclinique qui active le système trigémino-vasculaire et déclenche une migraine.²⁰¹ Ces hypothèses soulèvent la possibilité que la migraine serve de marqueur d'embolie paradoxale dans l'AVC ischémique associé au FOP, surtout s'il y a coexistence d'état prothrombotique clairement associés à la thromboembolie veineuse.

Wilmschurst et al. furent parmi les premiers à rapporter une amélioration des symptômes de migraines avec aura avec la fermeture du FOP.²⁰² Par la suite, plusieurs autres études non

contrôlées ont rapporté une amélioration des symptômes de la migraine avec aura.²⁰³⁻²⁰⁵ Une étude randomisée contrôlée a par la suite analysé le rôle de la fermeture du FOP dans la migraine : 74 patients avec migraine subissaient la fermeture d'un FOP et 73 contrôles avaient une procédure placebo. On ne notait aucune différence significative entre les 2 groupes pour l'issue primaire, qui était la résolution des crises de migraine (4,05% vs 4,11% respectivement). Cependant, le groupe avec fermeture du FOP avait une diminution significative du nombre de jours de crises ($p=0,0027$).²⁰⁶ Malheureusement, la possibilité d'un conflit d'intérêt jetait une ombre sur la validité controversée de ces résultats.²⁰⁰

D'autres mécanismes, indépendants du FOP, ont été invoqués pour expliquer l'AVC migraireux. Ceux-ci impliquent de façon isolée ou concomitante un vasospasme prolongé, la dépolarisation corticale et une thrombogénicité augmentée.²⁰⁷ Le vasospasme artériel prolongé a été incriminé il y'a longtemps dans le mécanisme de l'aura migraireuse.²⁰⁸ Il serait induit par la libération per-crise de substances vasoactives telles que la sérotonine ou l'endothéline, ainsi que par l'utilisation d'agents vasoconstricteurs comme l'ergotamine ou les triptans.²⁰⁷ Une étude plus récente a démontré que l'effet vasoconstricteur des triptans s'exerce principalement sur les artères extra-crâniennes.²⁰⁹ L'hypothèse de vasoconstriction seule dans le mécanisme de l'AVC migraireux a été supportée par des études angiographiques et quelques séries de cas limitées,^{208, 210, 211} mais n'est plus très commune de nos jours.²¹² La dépolarisation corticale constituerait le mécanisme biologique sous-tendant l'aura migraireuse. Elle est caractérisée par une onde lente de dépolarisation qui se déplace depuis le cortex occipital à une vitesse de 1 à 15 mm par minute.²¹³ Elle génère une hyperhémie brève suivie d'une diminution du flux sanguin (oligémie) tandis que simultanément se produit une consommation accrue de glucose, d'oxygène et adénosine tri-phosphaste (ATP).²¹⁴⁻²¹⁶ Cette surconsommation induirait une disparité entre l'apport et la demande du substrat énergétique.²⁰⁷ Bien que la dépolarisation corticale à elle seule ne soit pas nocive en présence d'un cerveau sain,²¹⁷ sous certaines conditions (ex. hypoglycémie, hyperkaliémie en présence d'un taux faible d'acide nitrique) elle peut être associée à une vasoconstriction prolongée qui créerait une hypoxie cérébrale sévère.^{218, 219} Certaines études suggèrent que les migraines avec aura pourraient prédisposer à des anomalies d'agrégation plaquettaires et de thromboses intravasculaires en augmentant

l'agrégation plaquettaire et le facteur de Von Willebrand augmentent durant les épisodes de migraines.^{220, 221}

2.3.3.2 Contraceptifs oraux :

Plusieurs études suggèrent que l'utilisation de contraceptifs oraux (CO) doit être considérée comme un facteur de risque indépendant de survenue d'AVC ischémique.^{222, 223} Le risque d'AVC ischémique est surtout associé aux contraceptifs oraux de 1^{ère} génération, qui comportent de fortes teneurs en œstrogène. Une étude multicentrique de type cas-témoins comparaît 220 femmes âgées entre 16 et 44 ans avec un AVC ischémique, et 775 contrôles sans AVC appariées pour l'âge. L'utilisation de contraceptifs oraux de 1^{ère} génération (≥ 50 g d'éthinylestradiol) était associée à l'AVC ischémique comparativement à l'absence de contraceptifs oraux (rapport de cotes : 3,5; IC95% : 1,8-7,4). L'utilisation de contraceptifs oraux de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération, contenant beaucoup moins d'œstrogène, était également associée à l'AVC ischémique (rapport de cotes : 3,4; IC95% : 2,1-5,5 et 3,9; IC95% : 2,3-6,6) respectivement.²²⁴ Par contre, un risque d'AVC n'est pas démontré avec les contraceptifs contenant de la progestérone seulement.²²⁵ Dans une méta-analyse de six études de type cas-témoins, l'utilisation de contraceptifs oraux contenant de la progestérone seulement par des femmes de 15 à 44 ans n'était pas associée à un risque augmenté d'AVC ischémique comparativement aux femmes sans contraception orale (rapport de cotes : 0,96; IC95% : 0,70-1,31).²²⁵ Le risque d'AVC ischémique associé à l'utilisation de contraceptifs oraux pourrait être particulièrement important chez les femmes avec migraine.²²⁶ C'est ce que suggérait la méta-analyse de 11 études de type cas-témoins et de 3 études de cohortes, qui identifiait une association entre migraine et AVC ischémique (rapport des cotes : 2,16; IC95% : 1,89-2,48). Cette association était particulièrement forte chez les femmes migraineuses utilisant des contraceptifs oraux (rapport de cotes : 8,72; IC95% : 5,05-15,05).²²⁶ Toutefois, dans une autre méta-analyse portant sur 16 études de type cas-témoins, l'utilisation de contraceptifs oraux était significativement associée à l'AVC ischémique (risque relatif : 2,75; IC95% : 2,24-3,38) avec

un effet dose dépendant, mais le risque relatif d'AVC ischémique n'était pas intensifié chez les utilisatrices de contraceptifs oraux qui fumaient ou qui avaient des migraines.²²²

Des études suggèrent que l'association entre CO et AVC ischémique s'explique par l'effet prothrombotique qu'ils induisent, par la coexistence préalable d'états prothrombotiques ou encore par l'effet cumulatif des deux.^{227, 228} Bien que l'impact des CO sur l'hémostase ne soit pas complètement élucidé, ils confèrent, par un mécanisme qui reste méconnu, une certaine résistance acquise à la PCA et diminuent la concentration plasmatique de la protéine S.²²⁹ Dans une étude de type cas-témoins, le FVL était plus souvent présent parmi 193 femmes âgées de 20-49 ans avec un AVC ischémique que parmi 767 contrôles sans thrombose artérielle (rapport des cotes : 1,8; 95%IC 0,9-3,6). Le risque d'AVC ischémique devenait significativement plus grand pour les femmes avec FVL qui utilisaient les contraceptifs oraux comparativement aux femmes sans cette mutation et n'utilisant pas les contraceptifs oraux (rapport des cotes : 11,2; 95%IC : 4,3-29,0).²²⁷ Dans une autre étude chez 105 patientes avec AVC ischémique (cas) et 293 contrôles sains (témoins) âgées de ≤ 45 ans, l'utilisation de contraceptifs oraux à elle seule doublait le risque d'AVC ischémique (rapport des cotes : 2,3; 95%IC : 1,4-3,8). Ici aussi, l'utilisation de contraceptifs oraux en présence du FVL conférait un risque 13 fois plus élevé que chez les contrôles. Dans cette étude, le risque d'AVC ischémique n'était pas modifié en présence de déficits en protéine C ou protéine S, ni de la mutation de la prothrombine G20210A.²²⁸ Ces données suggèrent que des conditions prothrombotiques acquises telles que l'utilisation de contraceptifs oraux et des conditions génétiquement déterminées telles que le FVL peuvent interagir pour conduire à l'AVC ischémique.

2.4 Études portant sur la coexistence de plusieurs états prothrombotiques dans l'AVC ischémique :

L'effet potentialisateur des contraceptifs oraux sur le risque de thrombose associé au FVL ou à d'autres états prothrombotiques héréditaires soulève la possibilité que la combinaison de plusieurs états prothrombotiques explique une bonne proportion des AVC ischémiques idiopathiques, en particulier chez le jeune. Quelques études antérieures ont vainement tenté de démontrer une association entre l'AVC ischémique et la coexistence de multiples états prothrombotiques.^{23, 24, 230, 231} Dans une étude Italienne de type cas-témoins, 34 patients âgés de ≤ 40 ans avec un AVC ischémique étaient comparés à 120 contrôles sains. Aucun patient n'avait de déficit en protéine C ou antithrombine. Aucune association n'était notée entre le FVL ou le déficit en protéine S et l'AVC ischémique. Seul le SaPL (défini par la présence d'un anticoagulant lupique ou de titres d'anticorps anticardiopines ≥ 23 unités GPL ou ≥ 11 unités MPL) était significativement associé à l'AVC ischémique. Aucun patient ne présentait plus d'un état prothrombotique, une observation pouvant s'expliquer par le petit nombre de patients dans cette étude et la prévalence relativement faible des états prothrombotiques.²⁴ Une étude Australienne portant sur 219 cas avec un AVC ischémique âgés de $66,1 \pm 12,4$ ans et 205 contrôles sains de $67,0 \pm 11,8$ ans a vérifié la coexistence de plusieurs états prothrombotiques héréditaires et leur association avec l'AVC ischémique dans divers sous-groupes étiologiques. Des états prothrombotiques héréditaires combinés n'étaient retrouvés que chez 1,4% des cas et 0% des contrôles. Aucune association significative n'était identifiée entre les états prothrombotiques combinés et AVC ischémique en général ou pour divers sous-groupes étiologiques.²³ L'inclusion dans cette étude d'individus de tous âges et d'AVC de toutes étiologies a pu atténuer une hypothétique association entre états prothrombotiques et AVC ischémique.

Dans une étude de cohorte rétrospective incluant 552 sujets avec thromboembolie veineuse à l'âge de 46 ± 17 ans, un antécédent de thromboembolie artérielle tendait à être plus fréquent dans le groupe de 308 sujets avec déficit héréditaire en protéine S, protéine C ou

antithrombine comparativement au groupe contrôle sans être toutefois significatif ($p=0,06$). L'antécédent d'AVC ischémique était présent chez 4,0% des cas et 1,6% des témoins ($p=0,20$). L'incidence annuelle des thromboembolies artérielles était de 0,34% (IC95% : 0,23-0,49) chez les sujets avec des déficits versus 0,17% (IC95% : 0,09-0,28) chez les sujets sans déficits ($p=0,01$; hazard ratio : 2,3; IC95% : 1,2-4,5). De façon intéressante, l'association entre thromboembolie artérielle et déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine était présente dans le sous-groupe âgé de ≤ 55 ans ($p=0,006$; hazard ratio : 5,6; IC95% : 1,7-19,1) mais pas après cet âge ($p=0,51$; hazard ratio : 1,3; IC95% : 0,6-3,0).¹⁶

Dans la population pédiatrique, l'étude de l'AVC ischémique comporte différents défis, incluant celui de recruter de grands échantillons étant donné la rareté des événements.¹⁷ Une méta-analyse de 22 études pédiatriques identifiait une association significative entre l'AVC ischémique et la présence de déficits en protéine S (rapport de cote : 3,20 ; IC95% : 1,22-8,40), protéine C (rapport de cote : 8,76 ; IC95% : 4,53-16,96), antithrombine (rapport de cote : 7,06 ; IC95% : 2,44-22,42) d'un FVL (rapport de cote : 3,26 ; IC95% : 2,59-4,10) et d'une mutation de la prothrombine G20210A (rapport de cote : 2,43 ; IC95% : 1,67-3,51). L'association était significative également pour le risque de survenue de thrombose veineuse cérébrale pour ces mêmes facteurs pro-thrombotiques.¹⁷ La coexistence de ces facteurs prothrombotiques combinés était significativement associée à l'AVC ischémique (rapport de cotes : 11,86; IC95% : 5,93-23,73).

CHAPITRE III: Objectifs et hypothèses de l'étude

3.1 Objectifs de l'étude:

a) Objectif global : L'objectif global de la présente étude est de clarifier le rôle d'états prothrombotiques pour lesquels l'association avec l'AVC ischémique reste controversée. La présence d'un seul de ces états prothrombotiques pourrait souvent être insuffisante pour favoriser un AVC ischémique, ce qui expliquerait les résultats contradictoires des études précédentes. Par contre, leur coexistence pourrait accentuer la thrombogénicité. Nous désirons vérifier si la coexistence d'états prothrombotiques explique une proportion des AVC ischémiques idiopathiques. Nous vérifierons la même association chez les patients avec migraine avec aura et chez ceux avec FOP à titre marqueur potentiel de shunt droit-gauche.

b) Objectif principal : La présente étude vise à vérifier l'association entre la coexistence de plusieurs (2 ou plus) états prothrombotiques et l'AVC idiopathique chez le jeune (âge ≤ 50 ans). Les états prothrombotiques suivants seront étudiés :

- **Déficit en protéine S**
- **Déficit en protéine C**
- **Déficit en antithrombine**
- **Facteur V Leiden**
- **Mutation de la prothrombine G20210A**
- **Anticardiolipines (titres légèrement augmentés)**

c) Objectifs secondaires :

- Chez le jeune (âge ≤ 50 ans) avec AVC ischémique : Déterminer la prévalence de chaque état prothrombotique et vérifier s'ils sont individuellement associés à l'étiologie idiopathique.

- Chez le jeune (âge ≤ 50 ans) avec AVC ischémique : Vérifier si la présence d'un ou plusieurs états prothrombotiques est associée à l'étiologie idiopathique
- Chez le jeune (âge ≤ 50 ans) avec AVC ischémique idiopathique : Vérifier si la présence de plusieurs états prothrombotiques est associée au FOP. Une association entre états prothrombotiques et FOP suggérerait que le mécanisme de l'AVC idiopathique implique fréquemment une thrombose veineuse avec embolie paradoxale migrant via le FOP. Une fistule artérioveineuse pulmonaire pourrait aussi expliquer en partie une association entre état prothrombotique et AVC ischémique parce qu'elle permet un shunt entre les réseaux veineux et artériels. Toutefois, la fistule artérioveineuse n'a pas été recherchée de façon systématique chez les participants. Ceci a vraisemblablement peu de conséquence étant donné la rareté de cette condition. Il n'y aurait pas d'association si le mécanisme n'implique pas le FOP ou la fistule artérioveineuse, par exemple au moyen d'une thrombose intra-artérielle directement.
- Chez le jeune (âge ≤ 50 ans) avec AVC ischémique et FOP : Vérifier si la présence d'états prothrombotiques est associée à la migraine avec aura. Une association entre états prothrombotiques et migraine est anticipée si cette condition neurologique sert de marqueur d'embolie paradoxale chez le patient avec FOP.
- Chez les jeunes femmes (âge ≤ 50 ans) avec AVC ischémique : (a) vérifier si l'utilisation des CO est associée à l'étiologie idiopathique, ce qui suggérerait un rôle pathogénétique, et (b) vérifier en incluant les CO parmi les états prothrombotiques, si la présence d'états prothrombotiques est associée à l'AVC idiopathique.

3.2 Hypothèses de l'étude

a) Hypothèse principale :

- Parmi les jeunes avec AVC ischémique, la présence de ≥ 2 états prothrombotiques est associée à l'étiologie idiopathique comparativement aux AVC d'étiologie déterminée.

- Calcul de l'échantillon basé sur des groupes indépendants et en nombre inégal : Sur la base des études de prévalence précédemment décrites, nous prévoyons que 7% des individus avec AVC ischémique idiopathique et 0,5% des individus avec AVC ischémique de cause identifiée sont porteurs de plusieurs états prothrombotiques. Présument que 40% des sujets étudiés ont subi un AVC idiopathique et que 60% font partie du groupe contrôle (AVC de cause identifiée), une cohorte minimale de 320 participants permet un risque d'erreur alpha <5% et une puissance $\geq 80\%$.

b) Hypothèses secondaires :

- Parmi les jeunes adultes âgés de ≤ 50 ans avec AVC ischémique, la présence de ≥ 1 état prothrombotique est associée à l'étiologie idiopathique comparativement aux AVC d'étiologie déterminée
- Parmi les jeunes adultes âgés de ≤ 50 ans, le nombre moyen d'états prothrombotiques est plus grand chez le groupe avec AVC idiopathique comparativement au groupe avec AVC d'étiologie déterminée
- Parmi les jeunes avec AVC idiopathique, la présence de ≥ 1 état prothrombotique est associée au FOP
- Parmi les patients avec FOP, la présence de ≥ 1 état prothrombotique est associée à la migraine avec aura
- Chez les femmes, la présence de ≥ 1 état prothrombotique (incluant la contraception orale) est associée à l'étiologie idiopathique

CHAPITRE IV : Méthodologie

4.1 Devis de recherche:

La présente étude est une étude de type cas-témoins sur une cohorte longitudinale de patients avec AVC ischémique évalués au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) entre janvier 2002 et décembre 2011.

4.2 Population :

Population : Notre étude cible la population des jeunes (≤ 50 ans) avec AVC ischémiques. Le choix d'étudier les jeunes patients spécifiquement est justifié par la forte proportion d'AVC ischémiques demeurant inexpliqués après investigation extensive. Au-delà du jeune âge, l'artériosclérose et la fibrillation auriculaire paroxystique peuvent expliquer une bonne proportion des AVC ischémique idiopathiques. Dans ce groupe d'âge, l'investigation peut manquer d'objectiver des plaques en des endroits stratégiques (e.g., segment ascendant de l'arche aortique). Une plaque d'athéromatose produisant une sténose $< 50\%$ du diamètre de l'artère est usuellement qualifiée de « non-significative » même si un ulcère peut s'y développer et causer l'événement athérothrombotique. Enfin, la fibrillation auriculaire paroxystique est une cause fréquente d'AVC et la probabilité de la détecter augmente avec la durée de l'enregistrement (2,2% à 24 heures et 14,8% à 4 semaines).²³² La fibrillation auriculaire paroxystique peut facilement être manquée si le monitoring cardiaque n'est pas suffisamment long. Conséquemment, l'association potentielle entre états prothrombotiques et étiologie idiopathique pourrait être diluée en classifiant dans ce groupe des patients avec autres étiologies non-reconnues. Chez le jeune, l'artériosclérose et la fibrillation auriculaire paroxystique sont rares. Il est improbable qu'elles contribuent à l'explication manquée d'une large proportion des AVC ischémiques idiopathiques. Conséquemment, la proportion d'AVC inexpliqués pour

lesquels un état prothrombotique peut être en cause est possiblement plus grande. En d'autres termes, dans l'étude observationnelle proposée, il est présumé que leur « bruit » de l'artériosclérose et de la fibrillation auriculaire paroxystique sera atténué chez le jeune comparativement au « signal » recherché provenant des états prothrombotiques. D'autre part, la survie exempte d'événement thromboembolique jusqu'après 50 ans réduit la probabilité de détecter un état prothrombotique héréditaire pathogène au-delà de 50 ans. Dans la thromboembolie veineuse, leur prévalence diminue avec l'âge de la population étudiée.¹¹ Le même raisonnement peut s'appliquer dans la thrombose artérielle associée à l'AVC ischémique. Bien que les enfants constituent une population d'intérêt pour l'étude proposée, le cadre de notre étude comprend des adultes majoritairement. Bien que les causes d'AIT et d'AVC ischémique soient les mêmes, l'AIT n'est pas inclus dans la présente étude parce que ce diagnostic est fréquemment incertain en l'absence de déficit neurologique résiduel et d'infarctus cérébral. Le diagnostic différentiel de l'AIT inclut l'aura migraineuse et l'épilepsie focale, deux conditions relativement fréquentes chez les patients avec symptômes neurologiques transitoires qui pourraient contaminer le groupe étudié de façon substantielle et atténuer le signal recherché.

Cadre de l'étude : Depuis, janvier 2002, les individus âgés ≤ 50 ans, investigués pour un AVC ischémique en neurologie vasculaire du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) sont consécutivement approchés par une infirmière de recherche ou par l'investigateur principal (S.L., superviseur du présent mémoire) pour participer à une base de données approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM. Après signature d'un formulaire de consentement éclairé, les sujets sont inscrits dans la base de données et les données relatives à l'AVC ischémique y sont enregistrées. La base de données couvre plus de 95% des individus éligibles.

Groupe étudié : Les sujets formant le groupe étudié ont été recrutés à partir de la base de données de neurologie vasculaire. Tous les individus inscrits entre janvier 2002 et décembre 2011 étaient éligibles.

Critères d'inclusion :

- Âge ≤ 50 ans lors de l'AVC ischémique
- AVC ischémique (diagnostiqué par un neurologue) : Déficit neurologique focal, d'installation subite ou rapide, correspondant à un territoire artériel défini et attribué à l'occlusion par une thromboembolie.
- Confirmation de l'AVC ischémique à l'imagerie par tomographie ou résonance magnétique : Présence d'un infarctus de l'encéphale expliquant le déficit neurologique.

Critères d'exclusion :

- AVC dont l'étiologie reste indéterminée à cause d'une investigation incomplète* . Ces patients ne pouvaient être inclus dans le groupe avec AVC indéterminé car on ne peut exclure qu'une cause déterminée aurait été identifiée par une investigation complète.
- Patients dont l'investigation n'inclut aucun test pour les états prothrombotiques étudiés : dosage de la protéine C, dosage de la protéine S, dosage de l'antithrombine, recherche du FVL, recherche de la mutation G20210A de la prothrombine, dosage des anticorps anticardiolipines. Ces patients sont exclus parce que la proportion avec plusieurs états prothrombotiques est indéterminée. Typiquement, les patients pour lesquels aucun de ces tests n'était fait étaient ceux dont l'étiologie telle qu'une dissection artérielle était clairement identifiée dès la présentation.

(*) : Pour être considérée complète, l'investigation étiologique devait inclure :

- Imagerie de l'encéphale (tomographie ou résonance magnétique)
- Imagerie des artères cervicoencéphaliques (Doppler, angio-tomographie, angio-résonance magnétique ou angiographie par cathéter)
- Imagerie cardiaque : Échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne
- Étude fonctionnelle cardiaque : Holter de ≥ 24 heures si l'anamnèse, l'examen ou les résultats d'investigation suggèrent une arythmie cardiaque (ex. « binge drinking » (beuverie express), palpitations, notion d'entraînement physique dynamique intense et prolongé (vélo, marathon), imagerie cérébrale suggestive d'une cause cardioembolique)

Les tests sanguins révisés incluait : une formule sanguine complète, créatinine, électrolytes, glycémie ou hémoglobine glyquée, LDL-cholestérol, temps de céphaline activée et INR.

- Patients avec un diagnostic de syndrome antiphospholipide (SaPL) selon les critères de Sapiro qui exigent au moins un critère clinique **ET** au moins un critère biologique parmi : ⁵⁰
 - Critères cliniques :
 - Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de thrombose veineuse, artérielle, ou au sein de petits vaisseaux, confirmée par imagerie ou histologie (N.B. : La thrombose veineuse superficielle ne fait pas partie des critères cliniques). Pour tous les sujets étudiés, le critère clinique est un AVC ischémique.
OU
 - Morbidité durant la grossesse: (a) mort fœtale à ≥ 10 semaines gestationnelles (SG); (b) ≥ 1 naissances prématurées (≤ 34 SG); ou (c) ≥ 3 épisodes d'avortement précoce (≤ 10 SG).
 - Critères biologiques : À au moins **2 reprises** séparées de ≥ 12 semaines durant les 5 premières années suivant l'évènement clinique : ¹⁶⁶
 - Anticorps anticardiolipines de type IgG ou IgM (**titre >40 unités GPL ou MPL ou >99^e percentile**)
 - Anticorps anti-beta2-glycoprotéines type I (a β 2GP-I) IgG ou IgM (**titre >99^e percentile**)
 - Anticoagulants lupiques (AL) présents dans le plasma, détectés selon les lignes directrices de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.^{167, 168}

Les patients avec SaPL confirmé ont été exclus de la présente étude parce que ce syndrome est associé à l'augmentation des titres d'anticardiolipines ainsi qu'à l'AVC ischémique. Autrement, il s'agirait d'une variable confondante pouvant altérer l'analyse proposée dans notre étude.

4.3 Définition des variables de l'étude :

4.3.1 Variables dépendantes: Groupes d'étude (cas et témoins)

Les cas : Tous les patients âgés de ≤ 50 ans au moment de l'AVC ischémique pour lesquels la cause après investigation complète reste indéterminée (AVC idiopathique).

Les témoins : Tous les patients âgés de ≤ 50 ans au moment de l'AVC ischémique pour lesquels au moins une cause fut identifiée suivant la classification du Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).²³³

Les sujets de l'étude ont été identifiés à partir de la base de données. Les critères d'éligibilité et d'exclusion ont été vérifiés. Chaque dossier médical a été révisé par un neurologue vasculaire (SL) ou un résident en neurologie (HB) pour confirmer le diagnostic d'AVC ischémique, déterminer la présence de facteurs de risques cardiovasculaires, vérifier les résultats de l'investigation étiologique et des tests prothrombotiques, et catégoriser l'étiologie des AVC ischémiques selon la classification TOAST. Lorsque requis ou pour compléter des données manquantes, les sujets de l'étude ont été réévalués lors du suivi en clinique externe et les investigations complétées. Les sujets ont été divisés en deux groupes : le groupe avec AVC ischémique idiopathique (cas) et le groupe avec AVC ischémique d'étiologie identifiée (contrôles).

Classification TOAST : ¹⁹⁴

1. AVC secondaire à de l'athérosclérose d'une artère de grand (ou moyen) calibre, produisant une sténose symptomatique de $>50\%$ du diamètre de l'artère affectée (AVC athérotrombotique)
2. AVC cardioembolique, secondaire à une cardiopathie associée à un haut risque emboligène (e.g., valve mécanique, fibrillation auriculaire, thrombus endocavitaire,

infarctus du myocarde récent <4 semaines, cardiomyopathie dilatée, myxome de l'oreillette, akinésie segmentaire du ventricule gauche, endocardite infectieuse)

3. AVC secondaire à l'occlusion d'une artère de petit calibre, produisant un infarctus encéphalique profond (avec épargne relative des lobes cérébraux) mesurant <1,5 cm de diamètre (AVC lacunaire)
4. AVC secondaire à une autre cause déterminée, incluant vasculopathies non-athérosclérotiques (e.g., dissection artérielle, angiodyplasie fibromusculaire, moyamoya, artériopathie radique, vasculite), états prothrombotiques défini (e.g., SaPL, syndrome paraneoplasique) et autres désordres hématologiques (e.g., polyglobulie de Vaquez, thrombocytose essentielle, anémie falciforme), toxicité (e.g., cisplastine) ou autres causes rares
5. AVC de cause indéterminée :
 - a) Coexistence de plusieurs causes identifiées (e.g., fibrillation auriculaire et sténose artérielle significative symptomatique) – ces sujets sont inclus dans le groupe contrôle.
 - b) AVC cryptogène ou idiopathique : aucune cause identifiée après investigation complète – ces sujets forment le groupe cas de la présente étude
 - c) Investigations incomplète – ces sujets sont exclus de la présente étude

Précisions:

- Après investigation complète, l'AVC migraineux défini selon les critères de l'International Headache Society²³⁴, de même que l'AVC secondaire à une embolie paradoxale sur thromboembolie veineuse documentée a été classé dans le groupe avec AVC ischémique d'étiologie connue (groupe contrôle).
- Le FOP isolé ou avec ASIA est considéré comme une source modérée d'AVC cardio-embolique.²³³ Cependant, si en présence de FOP, aucune évidence de thrombose veineuse profonde pouvant suggérer une embolie paradoxale n'est retrouvée, et si toutes les autres investigations étiologiques sont négatives, l'AVC en présence de FOP a été considéré idiopathique.

4.3.2 Variables indépendantes :

4.3.2.1 Tests de laboratoire :

Les tests sanguins ont été faits selon les protocoles standards du laboratoire du CHUM. Les déficits héréditaires ainsi que les mutations des états prothrombotiques sont définis comme ceci :

- Déficit en protéine S (<0,55 U/mL chez les femmes, <0,65 U/mL chez les hommes)
- Déficit en protéine C (<0,7 U/mL)
- Déficit en antithrombine (< 0,8 U/mL)
- Mutation du facteur V Leiden (mutation G1691A du gène du facteur V)
- Mutation de la prothrombine (mutation G20210A du gène de la prothrombine)
- Présence d'anticardiolipines à faibles titres (titres ≥ 15 et ≤ 40 unités GPL ou MPL)

Les titres faiblement positifs d'anticorps anticardiolipines IgG ou IgM étaient confirmés par une deuxième mesure dans un délais de ≥ 12 semaines après le test initial. Il en était de même pour les déficits en protéines C, S ou antithrombine dans le but d'éliminer des déficits transitoires.

4.3.2.2 Facteurs de risque vasculaires :

Les facteurs de risque suivants ont été prospectivement intégrés dans la base de données selon les définitions suivantes :

- Hypertension artérielle : utilisation d'agent antihypertenseur ou tension artérielle systolique >140 mmHg ou diastolique >90 mmHg sur plusieurs mesures >10 jours après l'AVC
- Diabète : utilisation d'hypoglycémiant oraux ou d'insuline, hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$, glycémie à jeune $>7,0$ mmol/L ou hyperglycémie provoquée $\geq 11,1$ mmol/L selon les critères du World Health Organization²³⁵
- Dyslipidémie : utilisation d'un agent hypolipémiant ou LDL $>2,0$ mmol/l. Le critère « utilisation d'un agent » a été choisi parce que le LDL avant traitement était inconnu, ainsi que le pourcentage de réduction du LDL. Toutefois, l'utilisation d'une statine avant l'AVC suggère la présence d'une dyslipidémie chez ces jeunes patients. Le critère « LDL $>2,0$

mmol/l » reflète simplement la cible thérapeutique recommandée par les lignes directrices canadiennes chez les individus à risque élevé, incluant ceux avec AVC ischémique).²³⁶

- Tabagisme : Action de fumer le tabac de façon active durant l'AVC
- Contraception orale (contenant de l'œstrogène) au moment de l'AVC – nous n'avons pas considéré la teneur en œstrogène (ou génération) du contraceptif en cause parce nous ne disposions pas de façon systématique de cette information.
- Migraine avec aura définie selon les critères cliniques de l'International Headache Society²³⁴

4.4 Analyses statistiques :

- Dans un premier temps un test χ^2 a été utilisé pour comparer la distribution des facteurs de risques vasculaires, de la migraine avec aura, de l'utilisation des contraceptifs oraux et du FOP, ainsi que pour comparer la prévalence de chaque état prothrombotique, entre le groupe avec AVC idiopathique (les cas) et le groupe avec AVC d'étiologie déterminée (les témoins).
- Pour l'analyse primaire, un test χ^2 a été utilisé initialement pour comparer la présence de ≥ 2 états prothrombotiques entre les groupes cas (AVC idiopathique) et contrôle (AVC d'étiologie déterminée). Par la suite, une analyse avec ajustement pour les facteurs de risque vasculaires a été faite en utilisant une régression logistique par méthode d'entrée.
- Méthodologie de la régression logistique: Une analyse univariée a été faite initialement pour tester l'association de la variable principale (présence de ≥ 2 facteurs prothrombotiques vs ≤ 1 facteur prothrombotique) et des facteurs de risque d'AVC (variables prédictrices) suivants: âge, sexe, hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète. Il était convenu que le choix des variables prédictrices dans le modèle serait fait suivant les résultats d'analyses univariées (association significative; $p < 0,10$). Les variables prédictrices ont été entrées de façon concomitante dans le modèle de régression logistique (par méthode d'entrée).

Pour les analyses secondaires :

- Un test de χ^2 a été utilisé pour comparer la présence de ≥ 1 état prothrombotique entre les deux mêmes groupes.
- le nombre moyen d'états prothrombotiques a été calculé pour chaque patient à partir des variables suivantes : déficits en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine, FVL et la mutation G20210A de la prothrombine, la présence d'anticorps anticardioplipines IgG ou IgM entre 15-40 unités GPL ou MPL. Un test-*t* a été fait pour comparer les moyennes entre les groupes d'AVC idiopathique et d'AVC d'étiologie déterminée.
- Chez le groupe avec AVC idiopathique, un test de χ^2 a été utilisé pour comparer la présence de ≥ 1 état prothrombotique versus aucun état prothrombotique entre les groupes avec et sans FOP.
- Chez les patients avec FOP, un test de χ^2 a été utilisé pour comparer la présence de ≥ 1 état prothrombotique versus aucun état prothrombotique entre les groupes avec et sans migraine avec aura.
- Chez les femmes, un test de χ^2 a été utilisé pour comparer la présence de ≥ 1 état prothrombotique (incluant la présence de contraception orale qui a été considéré comme un état prothrombotique) versus aucun état prothrombotique entre les groupes d'AVC idiopathique et d'AVC d'étiologie déterminée.

Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel IBM SPSS Statistics 22.

CHAPITRE V : Résultats

Notre cohorte fut recrutée dans une base de données, de façon consécutive sur une période de 10 ans, avec une très bonne couverture des sujets éligibles (consentement >95%). Un total de 502 patients répondant aux critères d'inclusion (AVC ischémique âge ≤ 50 ans, confirmation par neuroimagerie) étaient identifiés sur la base de données. Cent huit sujets ont été exclus : 86 parce qu'aucun test prothrombotique n'avait été fait, 16 avec un syndrome antiphospholipide confirmé, et 6 avec étiologie indéterminée après investigation minimale incomplète (Figure 2). Parmi les 394 sujets de l'étude, 203 étaient des hommes (51,5%) et 191 des femmes (48,5%). L'âge moyen était de $39,2 \pm 9,0$ ans. Les caractéristiques de base ainsi que la distribution des facteurs de risques vasculaire sont présentés dans le tableau 1. La population étudiée est québécoise et majoritairement caucasienne.

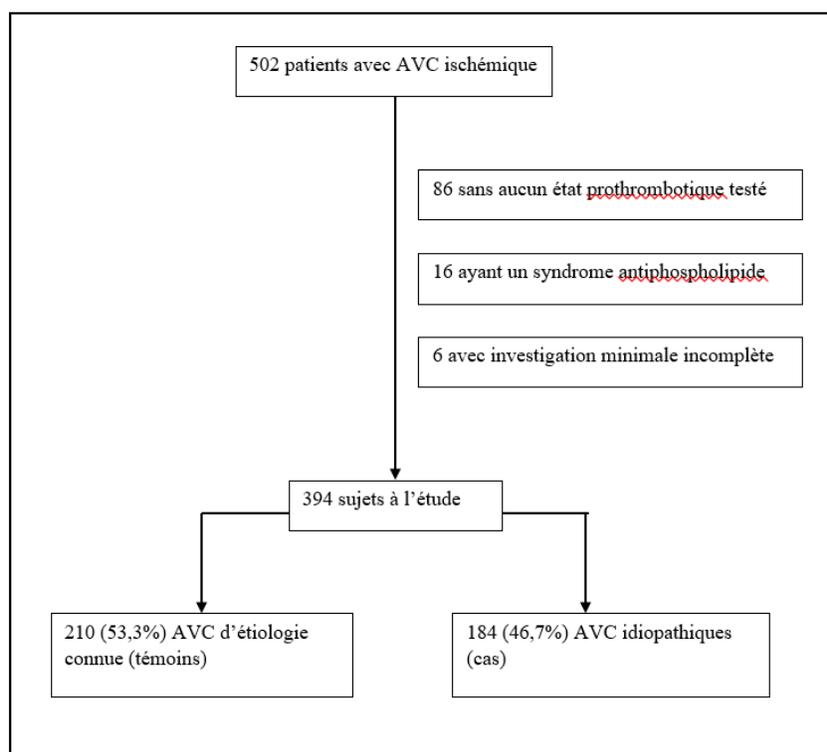


Figure 2. Sélection de la population étudiée.

Tableau 1. Caractéristiques de base et facteurs de risque vasculaire.

	AVC d'étiologie connue (Témoins) n (%)	AVC idiopathique (Cas) n (%)	Total	p OR (IC 95%)
Sexe				
Femmes	104	87	191 (48,5%)	
Hommes	106	97	203 (51,5%)	
Total	210 (53,3%)	184 (46,7%)	394	0,65
Âge (années)				
Moyenne (écart-type)	40,5 (8,6)	37,7 (9,3)	39,2 (9,0)	0,002
Intervalle	[12-50]	[6-50]		
Facteurs de risque				
Hypertension	69/202 (34,2)	25/180 (13,9)	94/382 (24,6)	<0,001
Artérielle				OR : 0,31 (0,2-0,5)
Diabète	33/203 (16,3)	10/180 (5,6)	43/383 (11,2)	0,001
				OR : 0,30 (0,1-0,6)
Dyslipidémie	152/174 (87,4)	128/160 (80,0)	280/334 (83,8)	0,07
				OR : 0,57 (0,3-1,0)
Tabagisme actif	97/201 (48,3)	72/180 (40,0)	169/381 (44,4)	0,12
				OR : 0,71 (0,4-1,0)
Autres				
Migraine avec aura	15/175 (8,6)	24/165 (14,5)	39/340 (11,5)	0,09
				OR : 1,8 (0,9-3,6)
FOP	21/159 (13,2)	90/183 (49,2)	111/342 (32,5)	<0,001
				OR : 6,3 (3,7-10,9)

FOP : foramen ovale perméable.

La figure 3 présente la classification étiologique des AVC ischémique. Parmi les 394 sujets de l'étude, 184 (46,7%) avaient subi un AVC idiopathique (cas). La proportion d'AVC idiopathique diminue à 38,3% lorsque les 86 patients exclus pour absence d'investigation prothrombotique sont ajoutés au groupe avec étiologie identifiée. Une cause avait été identifiée

chez les 210 autres sujets (53,3%), la catégorie la plus fréquente étant celle regroupant les « autres étiologies » (25,9%). Le tableau 2 illustre les différentes étiologies dans cette catégorie. La dissection artérielle était l'étiologie la plus fréquente (42,2%). Les autres étiologies de cette catégorie incluaient : moyamoya, angiodyplasie fibromusculaire, vasospasme secondaire à une hémorragie sous arachnoïdienne, infarctus migraineux, angiite primaire du système nerveux central, maladie de Fabry et Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL).

Figure 3. Distribution étiologique des AVC ischémiques.

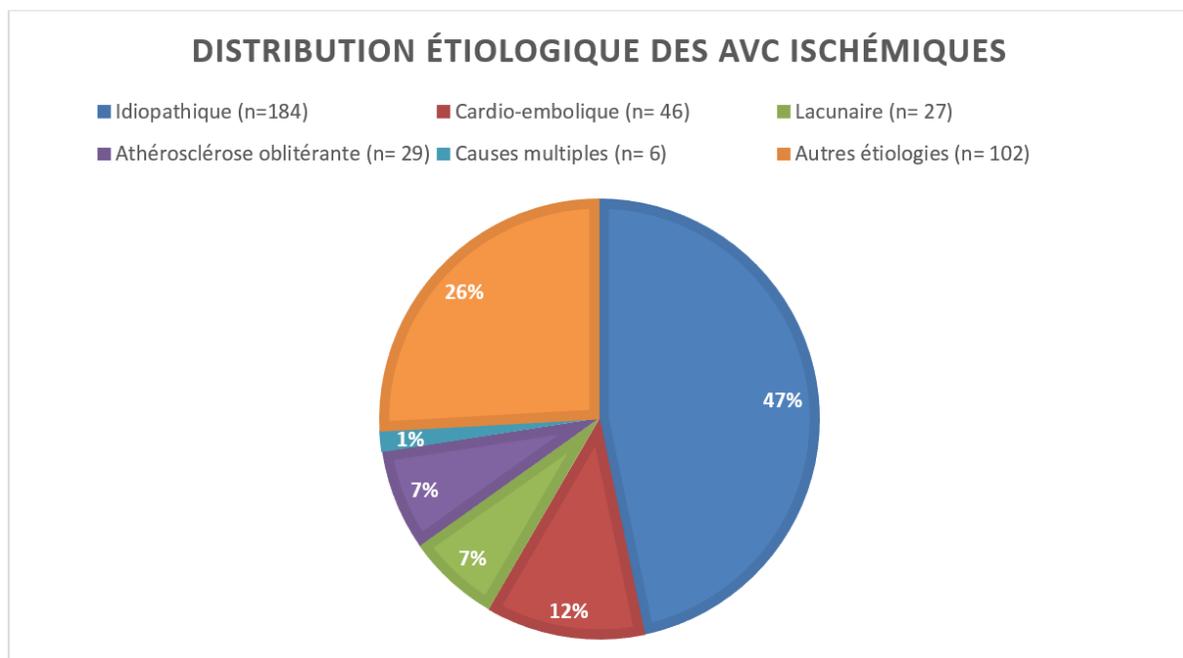


Tableau 2 . AVC d'autres étiologies.

Étiologies	Fréquence (n)	Pourcentage(%)
Dissection artérielle	43	42,2
Moyamoya	11	10,8
Drogues	5	4,9
Vasculite	5	4,9
Infarctus migraineux	4	3,9
Thrombose anévrysmale	4	3,9
Vasospasme	4	3,9
CADASIL	3	2,9
Angite primaire du système nerveux central	3	2,9
Syndrome de vasoconstriction réversible cérébrale	3	2,9
Syndrome paranéoplasique	3	2,9
Artériopathie radique	2	2,0
Angiodysplasie fibromusculaire	2	2,0
Maladie de Fabry	2	2,0
Coagulation intravasculaire disséminée	1	1,0
Cystinose	1	1,0
Hypophysite lymphocytaire avec envahissement artériel	1	1,0
Lymphome angiocentrique	1	1,0
Majewski osteodysplasic primordial dwarfism type 2	1	1,0
MELAS	1	1,0
Pachyméningite avec inflammation artérielle secondaire	1	1,0
Thrombocytose essentielle	1	1,0
Total	102	100,0

CADASIL: Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy;
MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes;

Le tableau 4 illustre la distribution des états prothrombotiques chez les cas, les témoins et pour l'ensemble du groupe étudié. Le dénominateur varie en fonction du nombre de sujets testés. Pour chacun des états prothrombotiques, aucune différence n'était statistiquement significative entre les groupes. Le FVL était l'état prothrombotique le plus prévalent. Tous les porteurs de FVL et de la mutation du facteur II étaient hétérozygotes.

Tableau 3 . La répartition des états prothrombotiques, migraines et foramen ovale perméable selon le groupe étiologique.

	AVC d'étiologie connue n/total mesuré (%)	AVC idiopathique n/total mesuré (%)	Total n/total mesuré (%)	P
États prothrombotiques				
Déficit en PC	6/172 (3,5)	6/175 (3,4)	12/347 (3,5)	1,00
Déficit en PS	4/173 (2,3)	1/176 (0,6)	5/349 (1,4)	0,21
Déficit en AT	3/175 (1,7)	2/171 (1,2)	5/346 (1,4)	1,00
Mutation du FVL	7/163 (4,3)	8/175 (4,6)	15/338 (4,4)	1,00
Mutation du FII	1/142 (0,7)	4/160 (2,5)	5/302 (1,7)	0,37
aCL IgM	3/194 (1,5)	4/180 (2,2)	7/374 (1,9)	0,71
aCL IgG	1/195 (0,5)	2/180 (1,1)	3/375 (0,8)	0,61
aCL total	4/196 (2,0)	6/181 (3,3)	10/377 (2,7)	0,53
Autres				
Migraine avec aura	15/175 (8,6)	24/165 (14,5)	39/340 (11,5)	0,09
Foramen ovale perméable	21/159 (13,2)	90/183 (49,2)	111/342 (32,4)	p<0,001

PS : protéine S, PC : protéine C, AT : antithrombine, FVL : Facteur V Leiden, FII : Prothrombine, aCL: anticorps anticardiolipines.

Le tableau 4 présente la répartition des groupes étudiés selon le nombre d'états prothrombotiques chez les cas et les contrôles. La coexistence des états prothrombotiques était très faible. Trois états prothrombotiques coexistaient chez un seul des 210 témoins (0,5%) et chez aucun des 184 cas. Deux cas (1,1%) et deux témoins (1,0%) présentaient 2 états prothrombotiques coexistants. Un seul état prothrombotique était retrouvé chez 23 cas (12,5%) et chez 18 témoins (8,6%). Aucun état prothrombotique n'était identifié chez 159 cas (86,4%)

et chez 189 témoins (90,0%). Il n’y avait aucune différence significative dans la proportion de cas versus témoins avec ≥ 2 états prothrombotiques coexistants, rapport des cotes : 0,76; $p=0,76$; IC95% : 0,1- 4,6).

Tableau 4. Coexistence des états prothrombotiques.

Nombre d'états prothrombotiques	AVC	Étiologie	n total (%)
	idiopathique (n)	identifiée (n)	
≤ 1	182	207	389 (98,7)
≥ 2	2	3	5 (1,3)
Total	184	210	394 (100)

Par analyse univariée, aucun des facteurs de risque d’AVC ischémique (âge, sexe, hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète) n’était associée ($p \leq 0,1$) à la coexistence de ≥ 2 états prothrombotiques. Ces variables ont été entrées de façon concomitante dans un modèle de régression logistique. Après ajustement, la proportion de cas (AVC idiopathique) versus contrôles (AVC de cause identifiée) avec ≥ 2 états prothrombotiques coexistants demeurait comparable (rapport de cotes : 0,70; $p= 0,74$; IC95% : 0,09-5,44).

La présence de ≥ 1 état prothrombotique était retrouvée chez 25/184 cas (AVC idiopathique, 13,6%) et chez 21/210 témoins (AVC de cause identifiée; 10,0%; $p=0,27$).

Un FOP était identifié chez 90/183 cas (49,2%) et chez 21/159 contrôles (13,2%), une différence hautement significative ($p<0,001$). Parmi les cas, ≥ 1 état prothrombotique était retrouvé chez 3/21 sujets avec FOP (14,3%) et chez 16/138 sujets sans FOP (11,6%). Cette différence n’était pas significative ($p= 0,72$.)

La migraine avec aura tendait à être plus fréquente parmi les cas (24/165; 14,5%) que parmi les contrôles (15/175; 8,6%; $p=0,09$). Pour l’ensemble du groupe, il y avait une association significative entre FOP et migraine avec aura ($p=0,009$). Parmi les sujets (cas ou contrôles) avec

FOP, ≥ 1 état prothrombotique était présent chez 3/20 sujets avec migraine (15,0%) et chez 10/82 sujets sans migraine (12,2%; $p=0,71$).

Chez les femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux était associée à l'étiologie idiopathique, avec une utilisation par 23/77 cas (29,9%) et par 15/93 contrôles (16,1%; $p=0,04$). Après inclusion des CO parmi les états prothrombotiques analysés, la proportion de femmes avec ≥ 1 état prothrombotique était semblable entre les cas (29/87; 33,3%) et les contrôles (30/104; 28,8%; $p=0,53$). Chez toutes les femmes, la prévalence de la mutation du FVL et de la prothrombine étaient de 6,0% et de 2,1% respectivement. Parmi les femmes utilisant des contraceptifs oraux, aucune ne présentait de mutation du FVL, et 6,45% avaient une mutation de la prothrombine ($p=0,12$).

CHAPITRE VI : Discussion

La présente étude porte sur un grand nombre de sujets jeunes avec un diagnostic d'AVC ischémique bien documenté. Elle identifie la prévalence de certains états prothrombotiques dans la population québécoise de jeunes adultes avec AVC ischémique, une population qui est majoritairement caucasienne. L'association entre ces états prothrombotiques potentiellement impliqués dans la pathogénèse de l'AVC ischémique et l'étiologie idiopathique a été testée. Aucune association n'a été identifiée pour les déficits en protéines C, S et antithrombine, les mutations du FVL et de la prothrombine, ainsi que pour la présence d'une légère élévation des titres d'anticorps anticardiolipines, que ce soit de façon isolée ou combinée. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études précédemment publiées, souvent les plus volumineuses et comportant un groupe contrôles, qui portaient sur quelques états prothrombotiques de façon isolée ou sur des populations plus âgées.^{23, 24, 26, 97} Ils contrastent toutefois avec les associations retrouvées dans d'autres études portant sur des populations de jeunes adultes.¹²⁻¹⁷ Dans certains cas, l'association dépend peut-être de caractéristiques de la population étudiée (e.g., origine ethnique,¹² ou prévalence géographique plus forte de certaines mutations, comme pour le FVL dans la population européenne)^{13, 155} ou du groupe contrôle (e.g., groupe d'âge différent).⁸⁹ Dans d'autres cas, des aspects méthodologiques peuvent artificiellement amplifier la prévalence de certains déficits. Par exemple, un déficit transitoire en protéine C, protéine S ou antithrombine mesuré durant la phase aiguë peut résulter de leur consommation par le processus thrombotique et aurait dû être confirmé par une seconde mesure.^{23, 24} De la même façon, l'identification d'un titre élevé en anticardiolipines demande à être contrôlée ≥ 12 semaines plus tard, ce qui faisait défaut dans plusieurs études positives.^{189, 190, 192} Le caractère rétrospectif (e.g., recherche à posteriori d'antécédents thrombotiques artériels) comporte des risques de biais.¹⁶ Enfin, dans de petites séries sans groupe contrôle, la prévalence apparemment élevée résulte-t-elle simplement du hasard, impliquant un possible biais de publication?^{15, 122, 123}

Plusieurs aspects supportent la validité de notre cohorte. Notre étude a ciblé les sujets jeunes afin de minimiser le risque de contamination du groupe idiopathique par des étiologies

fréquentes mais non-reconnues lors de l'investigation, et parce que c'est principalement dans ce groupe d'âge que certaines études ont variablement suggéré une association avec l'AVC ischémique. Notre cohorte fut recrutée de façon consécutive sur une période de 10 ans, avec une très bonne couverture des sujets éligibles (consentement >95%). La proportion d'AVC idiopathique dans notre cohorte est de 46,7%. Ce chiffre diminue à 38,3% lorsque les patients exclus pour absence d'investigation prothrombotique sont ajoutés au groupe avec étiologie identifiée (expliquant d'ailleurs qu'ils n'aient pas subi de tests prothrombotiques pour la plupart d'entre eux). Cette proportion est semblable à celle rapportée dans d'autres études portant sur l'étiologie de l'AVC ischémique chez le jeune adulte.⁹ Les prévalences des mutations du FVL et celle du gène de la prothrombine dans notre cohorte de jeunes avec AVC ischémique sont semblables à celles rapportées dans la population générale pour des groupes comparables : 4,4% dans notre cohorte versus 5,0% dans la population générale caucasienne pour le FVL,¹⁴⁴ et 1,6% versus 2,0% pour la mutation G20210A du gène de la prothrombine.³⁸ En l'absence d'association entre ces états prothrombotiques et l'AVC ischémique idiopathique, ces prévalences comparables suggèrent que notre cohorte constitue un échantillon valide de la population générale. Toutefois, dans notre étude, la prévalence des déficits en protéine S, protéine C et en antithrombine était plus forte que celle rapportée dans la population générale (3,4% versus 0,1% pour le déficit en protéine S,⁸⁹ 1,4% versus 0,4% pour le déficit en protéine C,^{89, 111} 1,4% versus 0,1% pour le déficit en antithrombine).¹³⁵ La prévalence de ces états prothrombotiques dans notre étude se rapproche en fait de celles décrites chez les individus avec thromboembolie veineuse (2,7% à 7,2% pour le déficit en protéine S, 2,4% pour le déficit en protéine C, et 0,4% à 1,0% pour le déficit en antithrombine).^{97, 111} Des prévalences encore plus élevées ont été rapportées chez le jeune avec AVC ischémique, atteignant 11,5% pour le déficit en protéine S dans une étude brésilienne, reflétant une certaine variation inter-ethnique.¹⁴ Bien que la prévalence soit élevée dans notre cohorte, aucune association n'est mise en évidence entre ces déficits et l'AVC idiopathique.

À lui seul, le déficit en protéine C, protéine S, ou en antithrombine n'est donc pas responsable de l'AVC idiopathique. De plus, la prévalence accrue de ces déficits dans notre cohorte ne s'explique pas par la survenue d'embolies paradoxales puisque nous ne retrouvons

aucune association avec le FOP. Pour ce qui est des anticorps anticardiolipines IgG ou IgM faiblement positifs, la prévalence dans notre étude n'était que de 0,8% et de 1,8% respectivement, correspondant à une prévalence totale de 2,6%. Ces chiffres sont en-dessous des 16,0% précédemment publiés dans la population avec AVC chez le jeune, et des 9,2% dans la population totale des jeunes adultes ≤ 55 ans.¹⁹⁰ Toutefois, dans notre étude, la prévalence de titres élevés augmente à 6,6% si les 16 individus avec SaPL confirmé que nous avons exclus de l'analyse sont ajoutés aux 10/377 sujets positifs de la cohorte. Les études antérieures ne reposaient que sur une seule mesure du titre d'anticorps anticardiolipines.^{190, 237} L'absence de deuxième mesure pour confirmer un titre élevé explique probablement, en partie du moins, les prévalences élevées dans ces études. Bien que des titres d'anticorps anticardiolipines >40 unités GPL soient clairement associés aux thromboses artérielles ou veineuses,²³⁸ notre étude ne supporte pas de rôle pour les plus faibles titres dans la pathogénèse de l'AVC ischémique idiopathique, que ce soit IgM, IgG, ou les deux.

Seulement que 1% des jeunes adultes avec AVC ischémique dans notre étude présentaient une coexistence de 2 états prothrombotiques. Au total, il est donc improbable qu'une proportion substantielle d'AVC idiopathiques résulte de la coexistence de plusieurs états prothrombotiques parmi ceux testés. Ceci a des impacts cliniques pertinents. En particulier, l'investigation étiologique ne devrait pas inclure systématiquement la recherche des déficits en protéine C, S ou antithrombine, ni des mutations du FVL ou de de la prothrombine. La recherche de ces états prothrombotiques, pertinents dans la thrombembolie veineuse, pourrait être indiquée lorsqu'une embolie paradoxale est soupçonnée (e.g., contexte propice ou thrombophlébite profonde connue). Bien que les faibles titres en anticorps anticardiolipines ne soient pas associés à l'AVC idiopathique chez le jeune, la recherche d'un SaPL demeure pertinente dans ce groupe.

Notre étude confirme l'association entre le FOP et l'étiologie idiopathique décrite dans l'AVC ischémique du jeune adulte, avec une prévalence de FOP atteignant 49% dans ce groupe.^{34, 35, 239} La pathogénèse de l'AVC associé au FOP demeure incertaine. Les hypothèses incluent une embolie paradoxale dont l'origine serait d'une thrombose veineuse aux membres inférieurs, intrapelvienne (souvent sous-diagnostiquées),^{240, 241} ou en d'autres sites. Cette

hypothèse est supportée par des études documentant une association entre la taille du FOP,^{242, 243} ou l'importance de shunt droit-gauche.²⁴⁴ Par contre, l'association entre le shunt droit-gauche et le risque de récurrence d'AVC ischémique n'était pas confirmée dans une volumineuse étude prospective.²⁴⁵ L'association décrite dans certaines études entre FOP et les mutations de la prothrombine^{36, 37} et du FVL³⁶ chez les patients avec AVC ischémique idiopathique, supporte elle aussi l'hypothèse d'embolie paradoxale. D'autres études,^{39, 246} comme nous, ne retrouvaient pas d'association entre états prothrombotiques et FOP dans l'AVC idiopathique. Dans notre étude, la faible prévalence des états prothrombotiques a pu nuire à l'identification d'une telle association dans l'analyse secondaire du sous-groupe « AVC idiopathique », à cause d'une puissance insuffisante. Trois études randomisées contrôlées n'ont pas identifié de bénéfice à la fermeture du FOP. études.⁴⁰⁻⁴² Ces résultats atténuent l'hypothèse d'embolie paradoxale. Les autres hypothèses comprennent une thrombose intracardiaque et une arythmie cardiaque emboligène, favorisées par les anomalies structurales du septum inter-auriculaire. Dans une étude prospective chez 652 patients avec un AVC ischémique dont 105 (16%) âgés de ≤ 50 ans, une fibrillation auriculaire paroxystique a été détectée chez 9,5% des jeunes adultes avec AVC idiopathique grâce à un monitoring Holter de 24h ou un enregistrement Holter continu de 3 semaines.²⁴⁷ Dans notre étude, les patients avec fibrillation auriculaire étaient classés dans le groupe contrôle (étiologie documentée), donc exclus de cette analyse portant sur le sous-groupe idiopathique.

Notre étude retrouve aussi l'association déjà décrite entre la présence de FOP et la migraine avec aura,²⁰⁰ mais rejoint d'autres études²²⁸ en ne démontrant pas d'association entre ces états prothrombotiques et la migraine avec aura dans le sous-groupe de patients avec FOP. Ici aussi, un problème de puissance peut expliquer l'absence d'association dans notre analyse de sous-groupe. Il est probable que des mécanismes autres que l'embolie paradoxale expliquent la pathogénèse de la migraine avec aura chez l'individu avec FOP. Ceux-ci incluent le passage par le FOP de sang veineux déoxygéné ou de métabolites du système veineux, court-circuitant le filtre pulmonaire (e.g., sérotonine, libérée par les plaquettes et métabolisée essentiellement par la monoamine oxydase pulmonaire).²⁰¹

Enfin, notre étude identifie une association entre l'utilisation de CO et l'étiologie idiopathique chez la femme. Des études précédentes rapportaient cette association, avec un risque intensifié pour les CO de première génération²²³ et par la coexistence du FVL.²²⁷ Nous ne disposons pas des données relatives à la teneur oestrogénique et présumons qu'une proportion des participantes utilisaient des CO à faible teneur puisque la cohorte fut enrôlée à partir de 2002. Toutefois, l'absence d'association entre états prothrombotiques et étiologie idiopathique persistait dans notre étude, même après l'ajout des CO à cette liste. La puissance de cette analyse de sous-groupe (sexe féminin) dans notre cohorte a pu faire défaut ici aussi. En particulier, nous observons une faible prévalence totale du FVL (6% chez la femme).

Notre étude comporte des limitations potentielles. D'une part et de façon importante, le design rétrospectif de notre étude a contribué à l'existence de données manquantes. Plusieurs contrôles (n=86) ont été exclus de notre étude parce qu'aucune investigation prothrombotique n'avait été réalisée, le plus souvent parce que la cause de l'AVC ischémique était d'emblée identifiée (e.g., dissection artérielle). Cette approche reflète les lignes directrices dans l'investigation étiologique de l'AVC ischémique,²³⁶ mais a réduit de façon substantielle le nombre de contrôles dans notre étude. Toutefois, la faible prévalence des états prothrombotiques chez les contrôles exclut pratiquement l'hypothèse que notre étude ait été négativée par la sélection biaisée de participants avec étiologie associée aux états prothrombotiques. Il n'y existe d'ailleurs aucune évidence suggérant que les états prothrombotiques puissent contribuer à l'AVC ischémique en dehors de la catégorie étiologique idiopathique. L'impact d'une investigation prothrombotique incomplète a pu être plus marqué chez les cas. Bien que la plupart avaient subi une investigation prothrombotique, celle-ci comportait des données manquantes variant entre 11 et 14% pour le FVL et le dosage des protéines S et C et antithrombine, 4% pour la mesure des anticorps anticardiolipines et 23% pour la recherche de la mutation de la prothrombine. Il n'y a néanmoins aucun signal chez ceux testés qu'une association existe de façon individuelle ou combinée entre les états prothrombotiques et l'AVC idiopathique. D'autres part, notre étude n'identifiait pas les déficits fonctionnels en protéines S, C et antithrombine. Toutefois, les déficits fonctionnels en protéines C et S ne comptent que pour 5% des déficits, la majorité des déficits (95% pour les protéines C et S)^{77, 115} étant de nature

quantitative et ayant été mesurés dans notre étude. Pour le déficit en antithrombine, il serait qualitatif dans 87,5% des déficits, avec une prévalence très faible de 0,14% dans la population générale.¹³⁵ L'impact de cette faiblesse potentielle est donc vraisemblablement faible. Notre étude portait sur les états prothrombotiques les plus fréquemment testés à notre centre dans l'AVC idiopathique du jeune adulte et ne considérait pas plusieurs autres états prothrombotiques potentiellement pertinents dans l'AVC idiopathique (e.g. : déficit en protéine Z, mutation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mutation de l'enzyme phosphodiesterase 4d, homocystéinémie et mutation de l'enzyme méthylène tétra-hydrofolate réductase, mutations du récepteur sérotoninergique 5-HT2A, dosage et mutations du facteur XIII) parce que ceux-ci étaient trop rarement ou jamais testés dans notre cohorte.²⁴⁸⁻²⁵² Enfin, tel que discuté ci-haut, notre étude ne comportait aucune donnée sur la teneur oestrogénique des contraceptifs oraux.

CHAPITRE VII : Conclusion

Les jeunes patients avec AVC ischémique, surtout ceux sans cause étiologique identifiée, sont habituellement investigués de façon extensive, afin d'identifier diverses causes rares. Un certain accent est parfois investi, comme dans notre centre, sur la recherche d'un SaPL et d'états prothrombotiques typiquement associés à la thrombose veineuse chez les patients avec AVC ischémique, de façon plus systématique chez ceux dont la cause demeure indéterminée (environ 30% des AVC du jeune adulte). Dans 30% des cas, ces tests seraient faits à un moment qui n'influence pas l'approche thérapeutique.²⁵³ Le coût de ces tests aux États-Unis peut atteindre 1000 \$ US par patient.^{49, 253} Au-delà de leur coût, ces tests peuvent avoir un impact psychologique négatif sur les patients et leurs familles (dépression, anxiété) en plus d'affecter leur assurabilité.²⁵⁴

Bien que certaines sources recommandent de tester les facteurs prothrombotiques dans le bilan d'investigation de l'AVC ischémique, surtout chez les jeunes,^{15, 255, 256} les lignes directrices canadiennes ne recommandent pas de faire ces tests de façon systématique, mais uniquement chez les patients appropriés lorsque cliniquement indiqué, sans pour autant en préciser les indications.²⁵⁷ Comme plusieurs auteurs,^{49, 231, 258} nous pensons qu'il n'y a pas d'évidence suffisante supportant que ces tests soient systématiquement faits chez les jeunes avec AVC ischémique idiopathique, même en présence de FOP. À notre avis, la recherche des déficits en protéines S, C et antithrombine et les mutations du FVL et de la prothrombine dans l'AVC ischémique devraient refléter les lignes directrice portant sur la thromboembolie veineuse et ne pas être systématique.²³⁶ Par contre, nous favorisons la recherche d'un SaPL selon les critères de Sapporo chez les jeunes avec un AVC ischémique idiopathique, cette condition étant relativement fréquente dans ce groupe d'âge (n=16 dans notre étude).

Bibliographie

1. Wielgosz SDCBABPWPSA. Tracking heart disease and stroke in canada. *Public Health Agency of Canada* 2009;29
2. Mayo NE, Nadeau L, Daskalopoulou SS, Cote R. The evolution of stroke in quebec: A 15-year perspective. *Neurology*. 2007;68:1122-1127
3. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke: Outcomes, patient mix, and practice variation for neurologists and generalists in a community. *Neurology*. 1998;50:1669-1678
4. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:1062-1068
5. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:1330-1340
6. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the perth community stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:2080-2086
7. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:731-735
8. Brown DL, Boden-Albala B, Langa KM, Lisabeth LD, Fair M, Smith MA, et al. Projected costs of ischemic stroke in the united states. *Neurology*. 2006;67:1390-1395
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The helsinki young stroke registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1195-1203
10. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003;102:1363-1366
11. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis (iscvt). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:664-670
12. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin g20210a mutation is associated with young-onset stroke: The genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45:961-967
13. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: Sex difference in the association with factor v leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1751-1756

14. Carod-Artal FJ, Nunes SV, Portugal D, Silva TV, Vargas AP. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:2012-2014
15. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25:287-290
16. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein c or protein s confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: Results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008;118:1659-1667
17. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121:1838-1847
18. Lagosky S, Witten CM. A case of cerebral infarction in association with free protein s deficiency and oral contraceptive use. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:98-100
19. Yang FC, Hsu CH, Lin JC, Chen CY, Lee JT. Inherited protein c deficiency with acute ischemic stroke in a young adult: A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:601-604
20. Olivieri M, Bidlingmaier C, Schetzeck S, Borggrafe I, Geisen C, Kurnik K. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S79-82
21. Imperiale D, Cassano D, Pomari F, Cecchi E, Cerrato P, Buffa C. Ischaemic stroke, factor v leiden heterozygosity and left atrial thrombosis in sinus rhythm: A case report. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007;28:111-113
22. Germanakis I, Stiakaki E, Sfyridaki C, Katampekios S, Danilatou V, Kalmanti M. Stroke in an infant heterozygous carrier of both factor v g1691a and the g20210a prothrombin mutation. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90:760-763
23. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:1793-1799
24. Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G, Simioni P, Tormene D, Mazzucconi MG, et al. Thrombophilic screening in young patients (< 40 years) with idiopathic ischemic stroke: A controlled study. *Thrombosis research*. 2011;127:85-90
25. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210a mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of us men. *Circulation*. 1999;99:999-1004
26. Favaretto E, Sartori M, Conti E, Legnani C, Palareti G. G1691a factor v and g20210a fii mutations, acute ischemic stroke of unknown cause, and patent foramen ovale. *Thrombosis research*. 2012;130:720-724
27. Amiri M, Schmidley JW, Fink LM, Nazarian SM. Is testing for inherited coagulation inhibitor deficiencies in young stroke patients worthwhile? *Clin Neurol Neurosurg*. 2000;102:219-222
28. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, van Kooten F, Koudstaal PJ. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol*. 1998;245:21-25

29. Kheradmand E, Pourhossein M, Amini G, Saadatnia M. Factor v leiden does not have a role in cryptogenic ischemic stroke among iranian young adults. *Adv Biomed Res.* 2014;3:80
30. Chatterjee T, Gupta N, Choudhry VP, Behari M, Saxena R, Ashraf MZ. Prediction of ischemic stroke in young indians: Is thrombophilia profiling a way out? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24:449-453
31. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2009;40:e380-389
32. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20
33. Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *Journal of the American College of Cardiology.* 1995;26:1030-1038
34. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *The New England journal of medicine.* 1988;318:1148-1152
35. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1993;24:1865-1873
36. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2007;38:2070-2073
37. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2003;34:28-33
38. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 g to a prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis.* 1998;79:706-708
39. Carod-Artal FJ, Vilela Nunes S, Portugal D. [thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients]. *Neurologia.* 2006;21:710-716
40. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine.* 2013;368:1092-1100
41. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine.* 2013;368:1083-1091
42. Furlan AJ. Pfo closure: Closure. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2013;44:S45-47
43. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004;13:171-177

44. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: Estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet neurology*. 2009;8:345-354
45. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: Predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:191-195
46. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781-1787
47. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: Risk factors and long-term consequences. *Nature reviews. Neurology*. 2014;10:315-325
48. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet neurology*. 2010;9:1085-1096
49. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: Can it cause more harm than good? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:2985-2990
50. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (aps). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4:295-306
51. Andrews RK, Shen Y, Gardiner EE, Dong JF, Lopez JA, Berndt MC. The glycoprotein ib-ix-v complex in platelet adhesion and signaling. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82:357-364
52. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: Granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2001;12:261-273
53. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30:10363-10370
54. Davie EW, Fujikawa K. Basic mechanisms in blood coagulation. *Annu Rev Biochem*. 1975;44:799-829
55. Bachli E. History of tissue factor. *British journal of haematology*. 2000;110:248-255
56. Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood*. 2006;107:4746-4753
57. Morrissey JH. Tissue factor: An enzyme cofactor and a true receptor. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:66-74
58. Jesty J, Spencer AK, Nemerson Y. The mechanism of activation of factor x. Kinetic control of alternative pathways leading to the formation of activated factor x. *J Biol Chem*. 1974;249:5614-5622
59. Morrison SA, Jesty J. Tissue factor-dependent activation of tritium-labeled factor ix and factor x in human plasma. *Blood*. 1984;63:1338-1347
60. Suzuki K, Dahlback B, Stenflo J. Thrombin-catalyzed activation of human coagulation factor v. *J Biol Chem*. 1982;257:6556-6564
61. Tracy PB, Eide LL, Mann KG. Human prothrombinase complex assembly and function on isolated peripheral blood cell populations. *J Biol Chem*. 1985;260:2119-2124

62. Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol.* 1992;29:177-188
63. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood.* 2005;106:2605-2612
64. Lindhout T, Salemink I, Valentin S, Willems GM. Tissue factor pathway inhibitor: Regulation of its inhibitory activity by phospholipid surfaces. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:89-97
65. Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane a₂, prostacyclin and aspirin: Effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation.* 1980;62:V19-25
66. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982;257:2912-2919
67. Samis JA, Ramsey GD, Walker JB, Nesheim ME, Giles AR. Proteolytic processing of human coagulation factor ix by plasmin. *Blood.* 2000;95:943-951
68. Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor ix (christmas factor), factor x (stuart factor), and protein s. *Biochemistry.* 1977;16:698-706
69. Walker FJ. Regulation of activated protein c by a new protein. A possible function for bovine protein s. *J Biol Chem.* 1980;255:5521-5524
70. Walker FJ, Chavin SI, Fay PJ. Inactivation of factor viii by activated protein c and protein s. *Arch Biochem Biophys.* 1987;252:322-328
71. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein s deficiency in familial thrombotic disease. *Blood.* 1984;64:1297-1300
72. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein s deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984;74:2082-2088
73. Suleiman L, Negrier C, Boukerche H. Protein s: A multifunctional anticoagulant vitamin k-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:637-654
74. Dahlback B. Protein s and c4b-binding protein: Components involved in the regulation of the protein c anticoagulant system. *Thrombosis and haemostasis.* 1991;66:49-61
75. Dahlback B. Inhibition of protein ca cofactor function of human and bovine protein s by c4b-binding protein. *J Biol Chem.* 1986;261:12022-12027
76. Maurissen LF, Thomassen MC, Nicolaes GA, Dahlback B, Tans G, Rosing J, et al. Re-evaluation of the role of the protein s-c4b binding protein complex in activated protein c-catalyzed factor va-inactivation. *Blood.* 2008;111:3034-3041
77. Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein s. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:529-536
78. Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein c pathway. *FEBS Lett.* 2005;579:3310-3316
79. Nicolaes GA, Tans G, Thomassen MC, Hemker HC, Pabinger I, Varadi K, et al. Peptide bond cleavages and loss of functional activity during inactivation of factor va and factor var506q by activated protein c. *J Biol Chem.* 1995;270:21158-21166
80. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, Thomassen MC, Hemker HC, Varadi K, et al. Effects of protein s and factor xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor va and factor var506q by activated protein c. *J Biol Chem.* 1995;270:27852-27858

81. O'Brien LM, Mastri M, Fay PJ. Regulation of factor viiiia by human activated protein c and protein s: Inactivation of cofactor in the intrinsic factor xase. *Blood*. 2000;95:1714-1720
82. Shen L, Dahlback B. Factor v and protein s as synergistic cofactors to activated protein c in degradation of factor viiia. *J Biol Chem*. 1994;269:18735-18738
83. Mitchell CA, Kelemen SM, Salem HH. The anticoagulant properties of a modified form of protein s. *Thrombosis and haemostasis*. 1988;60:298-304
84. Ndonwi M, Broze G, Jr. Protein s enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor xa but not its inhibition of factor viia-tissue factor. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6:1044-1046
85. Mosnier LO, Meijers JC, Bouma BN. The role of protein s in the activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (tafi) and regulation of fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:1040-1046
86. Hackeng TM, Sere KM, Tans G, Rosing J. Protein s stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:3106-3111
87. Schmidel DK, Tatro AV, Phelps LG, Tomczak JA, Long GL. Organization of the human protein s genes. *Biochemistry*. 1990;29:7845-7852
88. Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, et al. Protein s deficiency: A database of mutations--summary of the first update. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84:918
89. Dykes AC, Walker ID, McMahan AD, Islam SI, Tait RC. A study of protein s antigen levels in 3788 healthy volunteers: Influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *British journal of haematology*. 2001;113:636-641
90. Mahasandana C, Veerakul G, Tanphaichitr VS, Suvatte V, Opartkiattikul N, Hathaway WE. Homozygous protein s deficiency: 7-year follow-up. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;76:1122
91. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, Naelaerts K, Vertessen F, Weyler J, et al. Haemostatic changes and acquired activated protein c resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:685-688
92. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein s and tissue factor pathway inhibitor. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6:346-351
93. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein s deficiency: Clinical manifestations. *Annals of internal medicine*. 1987;106:677-682
94. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344:1222-1231
95. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein c or protein s deficient women. *British journal of haematology*. 2007;136:656-661
96. Romano N, Prosperi V, Basili G, Lorenzetti L, Gentile V, Luceretti R, et al. Acute thrombosis of the superior mesenteric artery in a 39-year-old woman with protein-s deficiency: A case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:17

97. Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, Erbe M, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thrombosis research*. 2008;121:743-750
98. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein c and protein s levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98:124-127
99. Belvis R, Santamaria A, Marti-Fabregas J, Leta RG, Cocho D, Borrell M, et al. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:537-542
100. Beattie S, Norton M, Doll D. Coronary thrombosis associated with inherited protein s deficiency: A case report. *Heart Lung*. 1997;26:76-79
101. Cakir O, Ayyildiz O, Oruc A, Eren N. A young adult with coronary artery and jugular vein thrombosis: A case report of combined protein s and protein c deficiency. *Heart Vessels*. 2002;17:74-76
102. Sayin MR, Akpınar I, Karabag T, Aydin M, Dogan SM, Cil C. Left main coronary artery thrombus resulting from combined protein c and s deficiency. *Intern Med*. 2012;51:3041-3044
103. Sayin MR. Left main coronary artery thrombus resulting from combined protein c and s deficiency. *Intern Med*. 2013;52:697
104. Rallidis LS, Belesi CI, Manioudaki HS, Chatziioakimidis VK, Fakitsa VC, Sinos LE, et al. Myocardial infarction under the age of 36: Prevalence of thrombophilic disorders. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90:272-278
105. Celik M, Altintas A, Celik Y, Karabulut A, Ayyildiz O. Thrombophilia in young patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2008;29:48-54
106. Stenflo J. A new vitamin k-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem*. 1976;251:355-363
107. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein c in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. 1981;68:1370-1373
108. Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, et al. Homozygous protein c deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *The New England journal of medicine*. 1984;310:559-562
109. Estelles A, Garcia-Plaza I, Dasi A, Aznar J, Duarte M, Sanz G, et al. Severe inherited "homozygous" protein c deficiency in a newborn infant. *Thrombosis and haemostasis*. 1984;52:53-56
110. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein c deficiency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:1214-1221
111. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the spanish multicentric study on thrombophilia (emet-study). *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77:444-451
112. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1990;323:1512-1516

113. Miletich J, Sherman L, Broze G, Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein c deficiency. *The New England journal of medicine*. 1987;317:991-996
114. Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell*. 1993;72:477-480
115. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112:19-27
116. Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, de Ronde H, Vandenbroucke JP, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor v leiden and protein c deficiency due to selection of patients. *Blood*. 1996;88:4205-4208
117. Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: A study from india. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:540-543
118. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein c deficiency and venous thromboembolism. A study of three dutch families. *The New England journal of medicine*. 1983;309:340-344
119. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The cerebral venous sinus thrombosis study group. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1998;316:589-592
120. Peterman MA, Roberts WC. Syndrome of protein c deficiency and anterior wall acute myocardial infarction at a young age from a single coronary occlusion with otherwise normal coronary arteries. *The American journal of cardiology*. 2003;92:768-770
121. Tiong IY, Alkotob ML, Ghaffari S. Protein c deficiency manifesting as an acute myocardial infarction and ischaemic stroke. *Heart*. 2003;89:E7
122. Camerlingo M, Finazzi G, Casto L, Laffranchi C, Barbui T, Mamoli A. Inherited protein c deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology*. 1991;41:1371-1373
123. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:19-25
124. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis risk in communities (aric) study investigators. *Circulation*. 1999;100:736-742
125. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:402-405
126. Tomomasa R, Yamashiro K, Tanaka R, Hattori N. Cerebral infarction in an hiv-infected patient with combined protein s and c deficiency and a patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:e650-652
127. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci*. 1998;160:158-160
128. Zorio E, Navarro S, Medina P, Estelles A, Osa A, Rueda J, et al. Circulating activated protein c is reduced in young survivors of myocardial infarction and inversely correlates with the severity of coronary lesions. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4:1530-1536

129. Hayashi K, Sone T, Kondoh J, Tsuboi H, Sassa H, Numaguchi Y, et al. Prevalence of activated protein c resistance in acute myocardial infarction in japan. *Jpn Heart J.* 1997;38:769-778
130. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:588-596
131. Abildgaard U. Antithrombin--early prophecies and present challenges. *Thrombosis and haemostasis.* 2007;98:97-104
132. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-530
133. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem.* 1973;248:6490-6505
134. Kuhle S, Lane DA, Jochmanns K, Male C, Quehenberger P, Lechner K, et al. Homozygous antithrombin deficiency type ii (99 leu to phe mutation) and childhood thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis.* 2001;86:1007-1011
135. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology.* 1994;87:106-112
136. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: A study of 150 families. *Blood.* 1998;92:2353-2358
137. Roman K, Rosenthal E, Razavi R. Pulmonary arterial thrombosis in a neonate with homozygous deficiency of antithrombin iii: Successful outcome following pulmonary thrombectomy and infusions of antithrombin iii concentrate. *Cardiol Young.* 2000;10:275-278
138. Coller BS, Owen J, Jesty J, Horowitz D, Reitman MJ, Spear J, et al. Deficiency of plasma protein s, protein c, or antithrombin iii and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.).* 1987;7:456-462
139. Sanchez J, Velasco F, Alvarez R, Roman J, Torres A. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin iii deficiency: Successful outcome with thrombolytic and replacement treatment. *Acta Paediatr.* 1996;85:245-247
140. Peeters S, Vandenplas Y, Jochmans K, Bougatef A, De Waele M, De Wolf D. Myocardial infarction in a neonate with hereditary antithrombin iii deficiency. *Acta Paediatr.* 1993;82:610-613
141. Peovska I, Maksimovic J, Kalpak O, Pejkov H, Bosevski M. Recurrent myocardial infarction in a young football player with antithrombin iii deficiency. *Cardiol J.* 2008;15:463-466
142. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor v and thrombophilia: Background and mechanisms. *Thrombosis and haemostasis.* 2007;98:530-542
143. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, Samama M, Conard J, et al. A single genetic origin for a common caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 1997;89:397-402
144. van Mens TE, Levi M, Middeldorp S. Evolution of factor v leiden. *Thrombosis and haemostasis.* 2013;110:23-30

145. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor v associated with resistance to activated protein c. *Nature*. 1994;369:64-67
146. Weih M, Junge-Hulsing J, Mehraein S, Ziemer S, Einhaupl KM. [hereditary thrombophilia with ischemic stroke and sinus thrombosis. Diagnosis, therapy and meta-analysis]. *Nervenarzt*. 2000;71:936-945
147. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99:675-682
148. Rehak M, Rehak J, Muller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, et al. The prevalence of activated protein c (apc) resistance and factor v leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99:925-929
149. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor v leiden and prothrombin 20210a on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for pooled-analysis in venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86:809-816
150. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor v leiden mutation. *Lancet (London, England)*. 1994;344:1453-1457
151. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein c and factor v leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;74:449-453
152. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, Sparks MJ, O'Connell JR, Stine OC, et al. Factor v leiden and ischemic stroke risk: The genetics of early onset stroke (geos) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:419-423
153. Kim RJ, Becker RC. Association between factor v leiden, prothrombin g20210a, and methylenetetrahydrofolate reductase c677t mutations and events of the arterial circulatory system: A meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003;146:948-957
154. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101:813-817
155. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, et al. Prevalence of factor v leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83:822-825
156. Atherosclerosis T, Vascular Biology Italian Study G. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation*. 2003;107:1117-1122
157. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;349:g4387

158. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698-3703
159. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102:360-370
160. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor v leiden, prothrombin 20210a and methylenetetrahydrofolate reductase c677t: A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*. 2013;28:621-647
161. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Antonijevic N, Djordjevic V, Mikovic D, et al. Type and location of venous thromboembolism in carriers of factor v leiden or prothrombin g20210a mutation versus patients with no mutation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010;16:66-70
162. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Corella D, Ferrando F, Villa P, et al. Factor v leiden and prothrombin g20210a mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91:1031-1034
163. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: A systematic review. *Circulation*. 2001;104:3063-3068
164. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 1992;117:997-1002
165. Gromnica-Ihle E, Schossler W. Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123:67-76
166. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009;113:985-994
167. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 2002;108:263-271
168. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. On behalf of the subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the isth. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;74:1185-1190
169. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Integrating molecular and clinical lessons. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:67-73
170. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30:985-992
171. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*. 2002;346:752-763
172. Wong RC, Australasian a CLWP. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thrombosis research*. 2004;114:559-571

173. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le Comte M, et al. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90:108-115
174. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. Origin of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:551-563
175. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:236-250
176. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein c, or protein s: An explanation for their pathogenic mechanism? *Blood*. 1993;81:2618-2625
177. Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein c: A new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood*. 1989;74:2426-2432
178. Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein c and its cofactor protein s by antiphospholipid antibodies. *British journal of haematology*. 1990;76:101-107
179. Ieko M, Ichikawa K, Triplett DA, Matsuura E, Atsumi T, Sawada K, et al. Beta2-glycoprotein i is necessary to inhibit protein c activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum*. 1999;42:167-174
180. Escolar G, Font J, Reverter JC, Lopez-Soto A, Garrido M, Cervera R, et al. Plasma from systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies promotes platelet aggregation. Studies in a perfusion system. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:196-200
181. Campbell AL, Pierangeli SS, Wellhausen S, Harris EN. Comparison of the effects of anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thrombosis and haemostasis*. 1995;73:529-534
182. Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE, Derue G, Gil A, Vazquez JJ, et al. Immune mediated mechanism for thrombosis: Antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:849-854
183. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol*. 1994;153:1328-1332
184. Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein i antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein i and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum*. 1997;40:551-561
185. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79:276-281
186. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin iii cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis. *Thrombosis research*. 1993;71:103-111

187. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement c3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195:211-220
188. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement c3 and c5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2120-2124
189. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The antiphospholipid antibodies in stroke study (apass) group. *Neurology.* 1993;43:2069-2073
190. Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1999;30:1561-1565
191. Brey RL, Chapman J, Levine SR, Ruiz-Irastorza G, Derksen RH, Khamashta M, et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: Consensus meeting taormina 2002. *Lupus.* 2003;12:508-513
192. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The antiphospholipid antibodies and stroke study group (apass). *Neurology.* 1997;48:91-94
193. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1992;23:189-193
194. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2002;33:2396-2400
195. Tanaka Y, Ueno Y, Miyamoto N, Shimada Y, Tanaka R, Hattori N, et al. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm can cause ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. *J Neurol.* 2013;260:189-196
196. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. Beta(2)-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: The honolulu heart program. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2001;32:1701-1706
197. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, Sabo E, Shmuel Z, Golan TD, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythmatosus patients: A controlled prospective study. *Am J Med.* 1996;101:381-386
198. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: A 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol.* 2004;31:2402-2407
199. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology.* 2013;81:948-955
200. Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: A systematic review. *Am J Med.* 2014;127:411-420
201. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: A review. *Echocardiography.* 2011;28:913-917

202. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet (London, England)*. 2000;356:1648-1651
203. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004;62:1399-1401
204. Nagpal SV, Lerakis S, Flueckiger PB, Halista M, Willis P, Block PC, et al. Long-term outcomes after percutaneous patent foramen ovale closure. *The American journal of the medical sciences*. 2013;346:181-186
205. Biasco L, Infantino V, Orzan F, Vicentini S, Rovera C, Longo G, et al. Impact of transcatheter closure of patent foramen ovale in the evolution of migraine and role of residual shunt. *Journal of cardiology*. 2014;64:390-394
206. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine intervention with starflex technology (mist) trial: A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with starflex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117:1397-1404
207. Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: Potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27:981-987
208. Henrich JB. The association between migraine and cerebral vascular events: An analytical review. *Journal of chronic diseases*. 1987;40:329-335
209. Amin FM, Asghar MS, Ravneberg JW, de Koning PJ, Larsson HB, Olesen J, et al. The effect of sumatriptan on cephalic arteries: A 3t mr-angiography study in healthy volunteers. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33:1009-1016
210. Sanin LC, Mathew NT. Severe diffuse intracranial vasospasm as a cause of extensive migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1993;13:289-292
211. Marshall N, Maclaurin WA, Koulouris G. Mra captures vasospasm in fatal migrainous infarction. *Headache*. 2007;47:280-283
212. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: In search of shared mechanisms. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35:165-181
213. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: A complex association with clinical implications. *The Lancet. Neurology*. 2012;11:92-100
214. Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009;29:1517-1527
215. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nature neuroscience*. 2007;10:754-762
216. Yuzawa I, Sakadzic S, Srinivasan VJ, Shin HK, Eikermann-Haerter K, Boas DA, et al. Cortical spreading depression impairs oxygen delivery and metabolism in mice. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2012;32:376-386

217. Nedergaard M, Hansen AJ. Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain research*. 1988;449:395-398
218. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468:232-243
219. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature medicine*. 2011;17:439-447
220. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K, Dafer RM, Khuder SA. Increased von willebrand factor in migraine. *Neurology*. 2001;57:334-336
221. Alhazzani A, Goddeau RP. Migraine and stroke: A continuum of association in adults. *Headache*. 2013;53:1023-1027
222. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *Jama*. 2000;284:72-78
223. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: A five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65:197-205
224. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: Results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1997;315:1502-1504
225. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: A meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1059-1062
226. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330:63
227. Slooter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3:1213-1217
228. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I, Di Domenico S, Mannucci PM. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica*. 2006;91:844-847
229. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen LG, Nicolaes GA, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein c: A randomised cross-over study. *Lancet (London, England)*. 1999;354:2036-2040
230. de Lau LM, Leebeek FW, de Maat MP, Koudstaal PJ, Dippel DW. A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2010;5:385-394
231. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:3067-3078
232. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2467-2477
233. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter

- clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
234. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33:629-808
 235. Organization WWh. Use of glycated haemoglobin (hba1c) in the diagnosis of diabetesmellitus. 2011;WHO/NMH/CHP/CPM/11.1
 236. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2015;10:282-291
 237. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama*. 2004;291:576-584
 238. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: A 5-year prospective study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:1490-1494
 239. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet (London, England)*. 1988;2:11-12
 240. Osgood M, Budman E, Carandang R, Goddeau RP, Jr., Henninger N. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing mrv pelvis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;39:216-223
 241. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: Results of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (pelvis) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:46-50
 242. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25:582-586
 243. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, et al. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *The American journal of cardiology*. 2009;103:124-129
 244. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29:1322-1328
 245. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: Results from the prospective spanish multicenter (codicia) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39:3131-3136
 246. Offelli P, Zanchetta M, Pedon L, Marzot F, Cucchini U, Pegoraro C, et al. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (pfo). *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98:906-907
 247. Sanak D, Hutyra M, Kral M, Bartkova A, Zapletalova J, Fedorco M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: A 3-week ecg holter monitoring

- study. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015;159:283-287
248. Tran HA, Eikelboom JW. Role of protein z in stroke. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2007;9:191-197
249. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Archives of neurology*. 2004;61:1652-1661
250. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4d confers risk of ischemic stroke. *Nature genetics*. 2003;35:131-138
251. Olesen OF, Bennike B, Dam H, Mellerup E. Association of the 5-ht_{2a} receptor gene polymorphism 102t/c with ischemic stroke. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2006;30:323-328
252. Hanscombe KB, Traylor M, Hysi PG, Bevan S, Dichgans M, Rothwell PM, et al. Genetic factors influencing coagulation factor xiii b-subunit contribute to risk of ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46:2069-2074
253. Bushnell C, Siddiqi Z, Morgenlander JC, Goldstein LB. Use of specialized coagulation testing in the evaluation of patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001;56:624-627
254. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: A systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6:1099-1104
255. RA. L. The washington manual neurology survival guide. *Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins*. 2004
256. M. M. On call neurology. *Philadelphia : Elsevier*. 2007
257. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45:2160-2236
258. Kalaria C, Kittner S. The therapeutic value of laboratory testing for hypercoagulable states in secondary stroke prevention. *Neurologic clinics*. 2015;33:501-513