

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Alice DESMARETS - GILBERT DE VAUTIBAUT

Née à Rouen (76)

**Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire chez les
patients présentant des infarctus cérébraux silencieux :
étude SILENT**

Présentée et soutenue publiquement le **22 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie médicale, Faculté de Médecine –
Tours

Professeur Laurent FAUCHIER, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marie GAUDRON, Neurologie, PH, CHU – Tours

Professeur Marco PASI, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

RÉSUMÉ

Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients présentant des infarctus cérébraux silencieux : étude SILENT

Introduction

Les infarctus cérébraux silencieux (ICS) sont associés aux facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV). Nous avons étudié chez des patients atteints d'ICS : a) le contrôle des FDRCV et les modifications thérapeutiques, b) l'association entre le nombre et le phénotype radiologique des sous-type d'ICS et le contrôle des FDRCV.

Méthode

La cohorte prospective bicentrique franco-suisse SILENT (NCT05685069) inclut des patients sans antécédent d'AVC symptomatique après la découverte fortuite d'ICS lors d'IRM cérébrales de routine.

Résultats et discussion

Nous avons inclus 231 patients d'âge moyen de 65 ans, pour un total de 445 ICS (1 à 5 ICS par patient). Chez 128 patients hypertendus connus, 54 % n'étaient pas contrôlés, de même que 70% des 32 patients diabétiques et 63% des 118 patients dyslipidémiques. Une modification thérapeutique est observée chez 144 patients (62%): 107 (46%) par ajout d'un antiagrégant plaquettaire, 69 (30%) par une statine. La majorité des ICS étaient des lacunes. L'hypertension artérielle (HTA) était un facteur de risque d'ICS lacunaire en analyse multivariée avec un odds ratio de 1.53 (95% IC, 1.03–2.28). Le sexe masculin, l'HTA et le diabète montraient une association significative avec le nombre d'ICS par patient avec des rates ratios (RR) de 1.17 (95% IC, 1.04-1.32), 1.33 (95% IC, 1.15-1.53) et 1.20 (95% IC, 1.04-1.39) respectivement. Le nombre de FDRCV d'un patient était significativement associé au nombre d'ICS visualisés à l'IRM cérébrale, RR 1.08 (95% IC, 1.04-1.13).

Conclusion

Nos résultats soulignent l'importance d'un bilan étiologique dédié pour évaluer le contrôle des FDRCV chez les patients avec des ICS.

Mots clés : *Infarctus cérébraux silencieux (ICS) – Facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) – Cohorte SILENT – Lacunes – Hypertension artérielle – IRM cérébrale – Antiagrégant plaquettaire – Statine*

ABSTRACT

Cardiovascular risk factors control in patients with covert brain infarcts: SILENT study

Background and aims

Covert brain infarctions (CBI) are associated with cardiovascular risk factors (cvRFs). We aimed to investigate in a cohort of patients with CBI: a) cvRFs control and therapeutic modifications, b) the association between the number and the imaging-based phenotypes of CBI subtypes with cvRFs control.

Method

The prospective French-Swiss bicentric SILENT cohort (NCT05685069) included patients without history of symptomatic stroke after the incidental discovery of CBI during routine brain magnetic resonance imaging (MRI).

Results and discussion

We included 231 patients with a mean age of 65 years, for a total of 445 lesions (minimum 1 to maximum 5 CBIs for each patient). Among 128 hypertensive patients, 54% had uncontrolled high blood pressure (HBP), 70% of the 32 diabetic patients had uncontrolled diabetes, 63% of the 118 dyslipidemic patients had uncontrolled low-density lipoprotein cholesterol. Therapeutic modifications were made for 144 patients (62%), including 107 (46%) with the introduction of an antiplatelet agent and 69 (30%) with a statin. The majority of CBIs were of lacunar-type. HBP was a significant risk factor for lacunar-type CBI in multivariate analysis (odds ratio of 1.53 [95% CI, 1.03 – 2.28]). Male gender, HBP and diabetes showed a significant association in multivariate analysis with the number of CBI per patient (rates ratios (RR): 1.17 [95% CI, 1.04-1.32]; RR: 1.33, [95% CI, 1.15-1.53] and RR: 1.20 [95% CI, 1.04-1.39] respectively). Number of cvRFs per patient was significantly associated with the number of CBI shown on MRI, RR 1.08 [95% CI, 1.04-1.13].

Conclusion

Our results highlight the importance of a dedicated work-up to assess the control of cvRFs in patients with CBIs.

Key words: *Covert cerebral infarction (CBI) - Cardiovascular risk factors (cvRFs) - SILENT cohort - Lacune - High blood pressure (HBP) - Brain MRI - Antiplatelet agent – Statin*

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
SIZARET Eva.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans
l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire
au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce
qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les
mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs
enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes
confrères et consœurs si j'y manque.

Remerciements

Au président du jury,

Professeur Philippe CORCIA, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Professeur Jean-Philippe COTTIER, je vous remercie de me faire l'honneur de participer en tant que membre du jury à la soutenance de cette thèse. Je vous remercie également ainsi que l'équipe du service de neuroradiologie de participer via la réalisation et l'interprétation d'imageries cérébrales à ce travail de recherche sur la cohorte SILENT que nous menons depuis plus d'un an.

Professeur Laurent FAUCHIER, je vous remercie de me faire l'honneur de participer en tant que membre du jury à la soutenance de cette thèse. Je vous remercie également ainsi que l'équipe du service de cardiologie de participer activement à la réalisation du projet SILENT.

Docteur Marie GAUDRON, je te remercie d'avoir accepté de participer à cette thèse en tant que membre du jury. Je te suis reconnaissante pour la formation de qualité et l'accompagnement dont j'ai pu bénéficier au sein du service de neurologie vasculaire et qui me permettent aujourd'hui de m'épanouir en travaillant sur des projets qui me passionnent.

À mon directeur de thèse,

Professeur Marco PASI, je te remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner tout au long de ce travail sur la cohorte SILENT. Merci de m'avoir initiée aux travaux de recherche avec des connaissances, une rigueur et une précision qui me seront précieuses pour la suite de ma carrière.

À tous les chefs du service de neurologie, merci pour l'enseignement et les connaissances données au fil de chaque stage avec bienveillance et attention, afin que l'on devienne des neurologues accomplis.

À mes très chers co-internes de neurologie, sans qui l'internat serait bien différent, merci pour cette si bonne ambiance ainsi que les amitiés qui en découlent.

Valentin, un grand merci à toi d'avoir accepté de prendre de ton temps pour travailler avec nous sur la cohorte SILENT.

À tout le personnel du service de neurologie,

Merci à l'équipe médicale, paramédicale, administrative et aux attachés de recherche clinique pour votre soutien, votre écoute et le travail d'équipe qui est accompli chaque jour, sans oublier cette bonne humeur.

À tous mes amis, en particulier nos témoins, dont j'ai la chance d'avoir la présence à mes côtés, et qui rendent notre vie meilleure.

Da Hee, merci de m'avoir accompagnée depuis toutes ces années, dans la médecine mais aussi sur d'autres chemins, merci d'être cette amie si précieuse.

À ma famille,

À mes parents, grands-parents ainsi que mes frères, sœurs et belle-sœur Antoine, Louise, Grégoire, Louise et Agathe, merci pour votre infaillible soutien et surtout pour vos rires.

Enfin, à mon mari Louis, je te remercie pour cet amour inconditionnel que tu m'offres chaque jour.

Table des matières

Introduction à la thèse-article	17
1. Infarctus cérébral silencieux	17
1.1 Définition de l'infarctus cérébral silencieux	17
1.2 Épidémiologie des infarctus cérébraux silencieux	18
1.3 Terminologie et expression clinique des infarctus cérébraux silencieux	18
1.4 Place des infarctus cérébraux silencieux en pratique médicale	20
1.5 Définition et description radiologique des infarctus cérébraux silencieux	21
2. Facteurs de risque et étiologie des infarctus cérébraux silencieux	23
2.1 Facteurs de risque cardiovasculaire et infarctus cérébraux silencieux	23
2.2 Étiologies des infarctus cérébraux silencieux : phénotypes radiologiques et devenir clinique	24
3. Facteurs de risque cardiovasculaire	26
3.1 Prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables	26
3.2 Recommandations internationales sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en présence d'infarctus cérébraux silencieux	31
4. Objectifs de l'étude	33
4.1 Objectifs du registre SILENT	33
4.2 Objectifs de notre étude	34
5. Mise en place de notre étude au sein du CHRU de Tours	35
6. Publication	36

Article	45
1. Introduction	45
2. Methods	47
2.1 Inclusion criteria	47
2.2 Exclusion criteria	47
2.3 Imaging assessment	48
2.4 Data collection	48
2.5 Statistical analysis	49
3. Results	51
4. Discussion	58
5. Conclusion	61
6. Conflicts of interest	61

Bibliographie

Références bibliographiques de l'introduction	37
Références bibliographiques de l'article	63

Abréviations

Abréviations issues de l'introduction.....	15
Abréviations issues de l'article.....	16

Annexes

Annexe I : Extrait du protocole de l'étude SILENT	40
Annexe II : Brochure de sensibilisation (CHRU de Tours)	41
Annexe III : Formulaire d'opposition à l'utilisation des données	42
Annexe IV : Abstract publié à l'occasion de l'ESOC 2024	43

Liste des figures

Figure A : Conséquences des infarctus cérébraux silencieux	20
Figure B : Phénotypes des infarctus cérébral silencieux	22
Figure C : Exemple d'IRM cérébrales issues de la cohorte SILENT	25
Figure D : Pictogramme « Life's essential 7 metrics »	30
Figure 1 : Modified Rankin scale of patients	52
Figure 2 : Distribution of CBIs locations.....	53
Figure 3 : Distribution of CBIs according to their phenotypes	53
Figure 4 : Odds ratio between subtypes of radiological phenotype of CBIs and known and well balanced cvRFs in univariate analysis	55
Figure 5 : Odds ratio between subtypes of radiological phenotype of CBIs and unbalanced cvRFs in univariate analysis	56

Liste des tables

Table 1 : Table of demographic and clinical characteristics	51
Table 2 : Rate ratio between number of CBIs for each patient and each cvRF in univariate analysis	57
Table 3 : Rate ratio between number of CBIs for each patient and each cvRF in multivariate analysis	57

Abréviations issues de l'introduction

ADC: apparent diffusion coefficient
AHA: American Heart Association
AIT: accident ischémique transitoire
ASA: American Stroke Association
AVC: accident vasculaire cérébral
ECG: électrocardiogramme
ESC: European Society of Cardiology
ESO: European Stroke Organisation
ETT: échographie transthoracique
CBI: covert brain infarction
CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire
FA: fibrillation atriale
FDRCV: facteurs de risque cardiovasculaire
FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery
HbA1c: hémoglobine glyquée
HTA: hypertension artérielle
IAH: indice d'apnée-hypopnée
ICS: infarctus cérébraux silencieux
IMC: indice de masse corporelle
IRM: imagerie à résonnance magnétique
LDLc: low density lipoprotein cholesterol
MMSE: Mini Mental State Examination
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
OMS: Organisation mondiale de la santé
PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TSA: troncs supra-aortiques

Abréviations issues de l'article

ADC: apparent diffusion coefficient

AF: atrial fibrillation

AHA : American Heart Association

ASA: American Stroke Association

BMI: body mass index

CAD : coronary artery disease

CBI : covert brain infarct

CI : confidence interval

CSF : cerebrospinal fluid

CT : computed tomography

cvRF : cardiovascular risk factor

DWI : diffusion-weight imaging

EA : embolic appearing

ECG: electrocardiogram

ESO : European Stroke Organization

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery

HbA1c : haemoglobin glycated

HBP : high blood pressure

LDL : low density lipoprotein

MRI : magnetic resonance imaging

mRs : modified Rankin score

MS: multiple sclerosis

OR: Odd Ratio

PAD : peripheral artery disease

RR: Rate ratio

SAOS : sleep apnea obstructive syndrom

SBP : systolic blood pressure

SWI: susceptibility-weighted imaging

TIA : transient ischemic attack

T1W : T1 weighted

T2W : T2 weighted

WHO : World Health Organization

Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients présentant des infarctus cérébraux silencieux : étude SILENT

1. Infarctus cérébral silencieux

1.1 Définition de l'infarctus cérébral silencieux

L'infarctus cérébral silencieux (ICS) ou « covert brain infarction » (CBI) en anglais, est défini par la visualisation fortuite à l'imagerie cérébrale par résonnance magnétique (IRM) ou au scanner cérébral d'une lésion d'allure ischémique souvent de petite taille, sans symptômes neurologiques focaux associés actuels ou dans les antécédents médicaux du patient qui pourraient être en lien avec la localisation de la lésion.¹ Le phénomène ischémique provient de l'occlusion d'un vaisseau souvent de petite taille. Les étiologies de l'ischémie sont variables, probablement similaires à celles des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques symptomatiques : cardio-embolique sur cardiopathie emboligène ou trouble du rythme, athéromateuse sur plaque sténosante d'un gros vaisseau intra ou extra-crânien ou par mécanisme athéroembolique, maladie des petits vaisseaux d'origine hypertensive avec des lésions souvent d'allure lacunaires associées à la présence de leucopathie, d'une dilatation des espaces de Virchow Robin et de micro-saignements et enfin cryptogénique ou de cause rare.² Avec l'apparition de l'IRM cérébrale et la multiplication des motifs de prescription de cet examen, les découvertes fortuites notamment d'ICS se multiplient.

D'un point de vue clinique, il est plausible que l'effet asymptomatique en phase aiguë de ces lésions soit en partie lié à leur petite taille, à l'occlusion de vaisseaux de très petits diamètres de l'ordre de moins de 100 μm et à leur localisation dans des territoires cérébraux moins éloquents. Cependant, l'aspect dit « asymptomatique » est parfois biaisé par la temporalité des ICS avec une survenue de nuit pour une partie d'entre eux, les symptômes temporaires pouvant alors passer inaperçus.³

Concernant spécifiquement la maladie des petits vaisseaux hypertensive, la localisation des lésions ischémiques semble en partie expliquer l'apparition de symptômes en phase aiguë par une atteinte des zones cérébrales principales motrices et sensorielles significativement plus fréquente dans les AVC symptomatiques que dans les ICS pour un phénotype radiologique similaire.⁴

1.2 Épidémiologie des infarctus cérébraux silencieux

La prévalence des ICS est très élevée en population générale et estimée à 7%. Ce qui fait de cette entité la plus fréquente lésion de découverte fortuite sur une imagerie cérébrale.⁵ Cette prévalence augmente de façon proportionnelle à l'âge dans la population générale de plus de 60 ans. L'âge est facteur de risque non modifiable connu d'ICS. Chez les patients de moins de 50 ans la prévalence des ICS est de 13%, de 32% entre 50 et 60 ans et de 57% chez les plus de 90 ans.⁶

On estime que la prévalence des ICS est cinq fois supérieure à celle des AVC ischémiques symptomatiques.⁷

La présence d'ICS sur une imagerie cérébrale est un facteur de risque indépendant d'AVC ischémique, elle multiplie ce risque par deux en population générale⁸ et par trois chez les patients de plus de 60 ans.⁹ L'incidence des AVC ischémiques chez les patients porteurs d'ICS est d'environ 3,6% par an.¹⁰

A l'inverse, la prévalence des ICS chez les patients présentant déjà un antécédent d'AVC ischémique symptomatique s'élève à 37%.⁶ De plus, un patient ayant présenté un premier AVC ischémique symptomatique et porteur d'un ou plusieurs ICS a deux fois plus de risque de récurrence d'AVC ischémique comparé à une population indemne d'ICS.¹¹

L'association de ces deux entités (AVC ischémique symptomatique et ICS) semble donc représenter un groupe de patients à très haut risque cérébro-vasculaire.

1.3 Terminologie et expression clinique des infarctus cérébraux silencieux

La notion d'infarctus cérébral asymptomatique apparaît dès 1965 avec un article de Fisher qui décrit l'aspect et la localisation des lésions lacunaires de découverte fortuite lors de l'autopsie cérébrale post-mortem de 114 patients. Il décrit les lacunes comme infarctus cérébraux de petite

taille pouvant être, à son étonnement, asymptomatiques dans plus de 70% des cas. C'est-à-dire qu'il n'est pas retrouvé dans l'histoire médicale du patient de symptomatologie neurologique focale correspondant à la localisation des lésions.¹²

En 1996, les ICS visualisés sur scanner cérébral sont identifiés comme des marqueurs d'une atteinte cérébrale vasculaire avancée pathologique avec un risque accru de survenue d'évènements cardiovasculaires en particulier d'AVC ischémiques.¹³

En parallèle du développement des techniques d'imagerie cérébrale, de nombreuses études ont démontré que l'ICS n'est pas une lésion « bénigne » car elle amène par une altération du parenchyme cérébral à une progression lente mais bien présente de symptômes neurologiques moteurs et cognitifs entraînant une majoration de la dépendance et de la morbidité (*Figure A*).^{14,15}

Dès les années 2000, il est montré que dans une population homogène de plus de 65 ans sans antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), le score du Mini Mental State Examination (MMSE) décroît de façon significative plus rapidement chez les patients présentant des ICS sur leur IRM cérébrale.¹⁶ On sait alors que l'impact de ces lésions n'est pas à négliger malgré l'absence de symptomatologie aiguë.

De la même manière, chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA), l'apparition d'ICS au cours d'un suivi de deux ans est significativement associée à un déclin de la cognition plus important comparé à une population indemne d'ICS.¹⁷

Le mécanisme physiopathologique spécifique de l'atteinte des performances cognitives dans les ICS, en l'absence de données anatomopathologiques et histologiques, reste peu connu. En revanche cette atteinte semble d'autant plus importante que le niveau d'éducation est bas initialement.⁷

Le terme « silent brain infarct » en anglais ou « infarctus cérébral silencieux » en français ne semble donc plus approprié auprès de la population scientifique et on voit dès les années 1990 apparaître le terme anglais plus juste de « covert brain infarct » (CBI).¹⁸ Terme qui s'installe définitivement dans la littérature en 2017 lors de la publication des premières recommandations internationales par l'American Heart Association (AHA).² Il n'y a pas d'homologue terminologique similaire en littérature scientifique de langue française à ce jour.

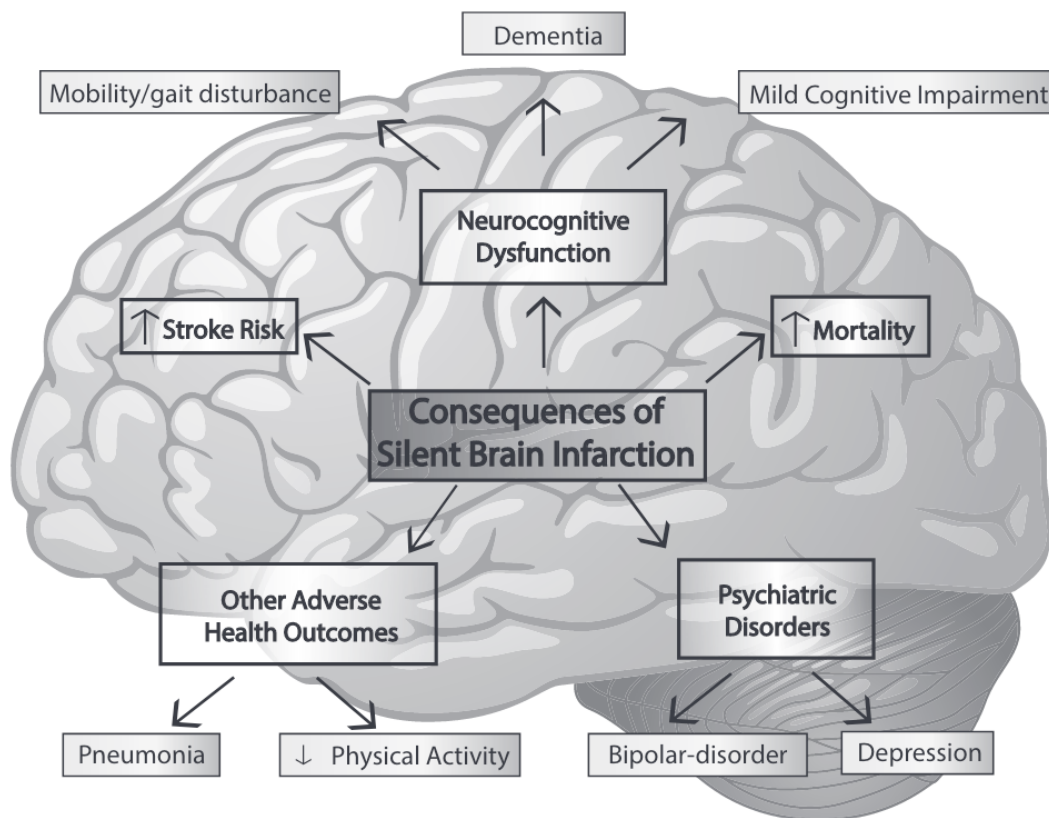


Figure A : Conséquences des infarctus cérébraux silencieux. Copyright from “Emerging spectra of Silent Brain Infarction”, Fanning et Al, Stroke, 2014.¹⁹

L'ICS est reconnu depuis une dizaine d'années par l'AHA, l'American Stroke Association (ASA) et l'European Stroke Organisation (ESO) comme une maladie cérébro-vasculaire.^{2, 20} Une méta-analyse de 2019 publiée dans le JAMA Neurology confirme récemment l'impact clinique significatif des lésions vasculaires à l'IRM cérébrale dont les ICS, la leucopathie, les espaces périvasculaires et les micro-saignements. La présence d'ICS est associée de façon significative au risque d'AVC ischémique en population générale et en population à haut risque cardiovasculaire mais aussi à un surrisque de démence et de mortalité.²¹

1.4 Place des infarctus cérébraux silencieux en pratique médicale

Tout d'abord le diagnostic d'ICS est parfois difficile du fait de plusieurs paramètres.

La sensibilité de l'examen peut être variable avec l'utilisation de l'IRM 0,2 puis aujourd'hui 1,5, 3 ou 7 Tesla ou de scanner cérébral, mais aussi selon l'interprétation du radiologue et les séquences réalisées. Il y a également au diagnostic un biais de mémorisation avec l'absence de symptomatologie neurologique rapportée de manière rétrospective par le patient et par le

dossier médical quand il est accessible. De ce fait les études réalisées sur les ICS peuvent comporter des biais méthodologiques de mémoire et d'interprétation.

De plus, malgré les connaissances acquises depuis 60 ans, les ICS sont souvent négligés en pratique clinique alors qu'un AVC ischémique associé à des signes cliniques neurologiques fait l'objet d'un bilan systématique étiologique et thérapeutique bien standardisé.

Actuellement, aux États-Unis la découverte fortuite d'ICS sur scanner cérébral dans un service d'urgence hospitalier conduit seulement dans 9% des cas à une sollicitation du service de neurologie référent et donc à une consultation dédiée. De plus, aux urgences moins de 10 % des patients sont informés de cette découverte fortuite.²²

En Europe, seulement 18% des neurologues et des neuroradiologues possèdent des protocoles de prise en charge écrits dans leurs établissements en cas de découverte fortuite d'ICS.²³ Cela est expliqué par le fait qu'il existe peu de recommandations nationales ou internationales avec un niveau de preuve élevé sur la prise en charge étiologique et thérapeutique de cette pathologie.^{2,20} Probablement par manque de données disponibles en l'absence d'essais cliniques randomisés ayant pour critère de jugement principal l'ICS. L'hétérogénéité de la prise en charge de cette pathologie est donc majeure.

1.5 Définition et description radiologique des infarctus cérébraux silencieux

Aujourd'hui, l'IRM cérébrale est préférée au scanner car plus sensible à la détection des ICS.⁷

Les ICS doivent selon les recommandations de l'AHA de 2017² être décrits en imagerie en s'appuyant sur les critères de l'étude STRIVE, réactualisés en 2023 par STRIVE 2 mais qui s'intéresse spécifiquement aux lésions radiologiques de la maladie de petits vaisseaux et non aux ICS dans tous leurs phénotypes radiologiques.²⁴ De ce fait, certaines revues de la littérature ont également proposé des critères diagnostiques radiologiques comme celles parues dans Stroke en 2014 par Fanning et al.¹⁹ et en 2023 par Meineil et al.³ visible en *Figure B*.

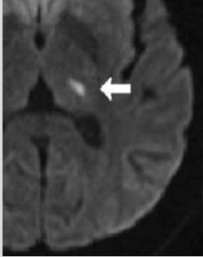
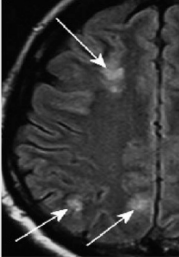
	Acute (DWI positive) lesions	Cavitary lesions (lacunes)	T2W hyperintense/T1W hypointense lesions	
			Subcortical	Cortical
Image Example				
Inclusion	High DWI signal, low ADC High T2W/FLAIR, low T1W	≥3 mm in size, follow CSF on all sequences, slit or wedge shaped with an irregular margin. A gliotic FLAIR hyperintense rim is highly suggestive of post-ischemic etiology	Prior evidence of restricted diffusion; or is present within cortical gray matter or deep gray matter nuclei; or a lesion that is new compared with an MRI performed within 3 months	
Exclusion	Better explanation for DWI positive lesion (active multiple sclerosis lesion, abscess, ...)	Smooth and longitudinally aligned with perforating vessels; when multiple, bilateral symmetrical distribution is strongly suggestive of dilated perivascular spaces, (signs of prior hemorrhage)	Lesions that have a better alternate explanation (multiple sclerosis, trauma, radiation, drug toxicity, ...)	
Estimated Frequency (denominator all CBI)	5-10%	70-85%	5-10%	~10%
Remarks	Frequent after cardiac procedures, but also non-cardiac surgery	Frequently also visible on CT		

Figure B : Différents phénotypes d'infarctus cérébraux silencieux associés à un résumé des caractéristiques respectives de chaque type. ADC : apparent diffusion coefficient, CBI : covert brain infarction, CSF : cerebrospinal fluid, CT : computed tomography, DWI : diffusion-weighted imaging, FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery, MRI : magnetic resonance imaging, T1W : T1 weighted imaging, T2W : T2 weighted imaging. Copyright données extraites de Meineil et al. ³ et de l'American Heart Association. ¹⁹

Les ICS sont le plus souvent sous-corticaux supratentoriels et cérébelleux, puis corticaux. Selon une large étude monocentrique qui a enrôlé plus de 1500 patients, le phénotype des ICS apparaît comme lacunaire dans environ 50% des cas, comme une lésion avec atteinte de la substance grise et blanche dans 19% à 63% des cas, moins souvent comme une atteinte de la substance grise ou de la substance blanche isolée (pouvant être aussi décrite comme de larges plages d'infarctus sous-corticaux) et enfin comme une lésion ischémique d'allure aigue asymptomatique dans moins de 10% des cas.⁶

Les ICS d'allure ischémique de forme lacunaire ont pour la plupart un diamètre d'au moins 3 millimètres avec une cavité centrale entourée de gliose et sont souvent associés à une atteinte de la substance blanche à type d'hypersignaux de la substance blanche sur le reste du parenchyme cérébral. Sur l'IRM cérébrale cela se traduit par une image centrale compatible avec du liquide cérébrospinal associée à un hypersignal en séquence de « fluid-attenuated inversion recovery » (FLAIR) et/ou T2 au pourtour de la lésion correspondant à la gliose.⁶ Des lacunes de plus petites tailles peuvent cependant être rapportées. Le diagnostic différentiel

principal étant les espaces de Virchow Robin souvent de plus petite taille, de forme homogène ronde ou ovoïde.^{7, 24}

Les ICS avec une atteinte isolée de la substance grise, blanche ou des deux associées se traduisent à l'IRM par une lésion focale, irrégulière, apparaissant en hyperintensité en séquence FLAIR/T2 et correspondant à une hypointensité en T1. A noter que l'atteinte associée de la substance blanche et grise correspond souvent à une atteinte associée corticale et sous-corticale. Afin d'éviter les erreurs diagnostiques, l'atteinte isolée de la substance blanche pouvant parfois être peu spécifique et correspondre à d'autres pathologies doit en plus respecter un territoire vasculaire et mesurer au moins 15 mm ou alors ne pas être présente sur une IRM antérieure de moins de 3 mois.⁶

Enfin, on retient les ICS d'allure récente qui font partie des critères STRIVE 2 quand il se localisent dans le territoire d'une petite artère perforante et que le mécanisme préjugé est une maladie des petits vaisseaux. Ils peuvent également être de localisation corticale dans le cadre d'un mécanisme embolique (cardioembolique ou athéroembolique). Ils se définissent donc par un hypersignal focal cortical ou sous-cortical en séquence de diffusion à l'IRM cérébrale associé à un coefficient apparent de diffusion abaissé dans la même zone, témoignant d'une zone infarctée récente de moins de 14 jours. Ces lésions sont également visibles en hypersignal T2/FLAIR et en hyposignal en séquence T1.¹⁹ Il ne doit pas y avoir d'autre argument pour un diagnostic différentiel.

2. Facteurs de risque et étiologie des infarctus cérébraux silencieux

2.1 Facteurs de risque cardiovasculaire et infarctus cérébraux silencieux

La présence d'ICS est associée significativement à des profils de patients ayant un haut risque cardiovasculaire.⁶ Les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) modifiables spécifiques des ICS semblent similaires à ceux des AVC ischémiques incluant l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme actif, le syndrome d'apnée du sommeil et la sédentarité.⁷

En dehors de l'âge, l'HTA a montré la plus forte association avec les ICS indépendamment des autres FDRCV.⁷ On note une prévalence augmentée conjointe d'ICS souvent de type lacunaire

et d'une atteinte de la substance blanche appelée leucoaraiose (hypersignaux de la substance blanche à l'IRM) chez les patients hypertendus, tous deux témoins de la maladie des petits vaisseaux d'origine hypertensive.^{6, 25} Une pression artérielle systolique élevée persistante sur un an accroît l'incidence de façon significative d'ICS sur l'IRM cérébrale chez des patients indemnes d'AVC ischémique et ce de façon proportionnelle à l'importance de l'HTA.²⁶

La littérature reste pauvre pour les autres FDRCV modifiables et leurs liens avec les ICS.^{25, 19} Le tabagisme actif et le diabète de type 2 semblent augmenter le risque d'ICS mais de façon moins probante que l'HTA en population générale âgée.^{25, 27} Il est rapporté un risque augmenté à 1,88 chez les fumeurs actifs de présenter des ICS en comparaison à une population non fumeuse, non exposée.²⁸

La dyslipidémie paraît également être associée aux ICS, sans étude à haut niveau de preuve disponible d'autant que la cible de « low-density lipoproteins » cholestérol (LDLc) pour un patient varie de façon importante selon les études.^{6, 25} On peut supposer que des taux de glucose sanguin ou d'hémoglobine glyquée (HbA1c) élevés de façon prolongée ayant un effet connu sur l'altération de la paroi artérielle et l'altération du parenchyme cérébral, ils pourraient également favoriser l'incidence d'ICS, sans que ce lien ai pu être réellement étudié. Il manque aujourd'hui des études plus larges et longitudinales rapportant des résultats robustes et spécifiques sur la corrélation entre ICS et chacun des FDRCV modifiables.

2.2 Étiologies des infarctus cérébraux silencieux : phénotypes radiologiques et devenir clinique

Les ICS sont classés en sous-types étiologiques similaires à ceux des AVC ischémiques selon les critères du « Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment » (TOAST) : cardio-emboliques, lacunaires sur maladie des petits vaisseaux, athéromateux sur sténose des gros vaisseaux intra ou extra crâniens, cryptogéniques, autres étiologies rares.^{2, 29} Le sous-type étiologique peut être associé à un phénotype radiologique spécifique. Ci-dessous des exemples issus de notre cohorte sont visibles en *Figure C*.

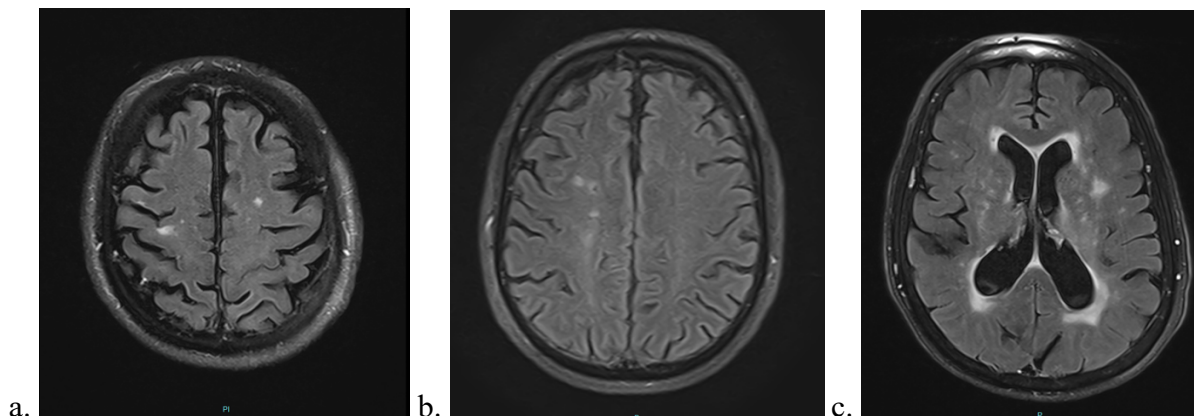


Figure C. Exemple d'IRM cérébrales issues de la cohorte SILENT rapportant des ICS dont la physiopathologie varie entre les patterns : cardioembolique (a.), sténose artérielle des gros vaisseaux (b.) et maladie des petits vaisseaux (c.).

Dans le sous-type étiologique athéromateux sur sténose carotidienne interne de plus de 50% dans sa portion extra-crânienne, on retrouve de façon significative une plus grande prévalence d'ICS ipsilatéraux à la sténose que dans d'autres territoires vasculaires. Si l'on s'intéresse au phénotype radiologique associé on retrouve une prévalence plus élevée d'ICS de localisation corticale dans le territoire du vaisseau sténosé.³⁰ Également, la présence d'un plaque hémorragique ou ulcérée sur la carotide interne dans sa portion extra-crânienne est associée de façon significative à la présence d'ICS dans le territoire vasculaire en aval quel que soit le phénotype radiologique de la lésion.³¹

De plus, il est démontré que la présence du sous-type d'ICS athéromateux sur sténose intracrânienne d'un gros vaisseaux traduit un risque plus important de survenue d'AVC ischémique que les autres sous-types d'ICS.³²

La présence d'ICS en cas de sténose d'un gros vaisseaux en intra ou extra crânien semble donc être un facteur à prendre en compte dans la prise en charge et la décision de traitement médicamenteux ou chirurgical de ces sténoses.

Chez les patients atteints de FA sans antécédent d'AVC, il a été montré une association statistiquement significative entre ICS de phénotype cardio-embolique (ischémie chronique de localisation supratentorielle corticale ou cortico sous-corticale, parfois multiple pouvant atteindre différents territoires artériels de façon concomitante) et incidence croissante d'AVC ischémiques. En effet, les patients porteurs d'une FA et d'au moins un ICS de pattern cardio-embolique ont presque trois fois plus de risque de présenter un AVC ischémique que ceux ayant une FA mais pas d'ICS sur leur IRM cérébrale.³³ A contrario, la présence associée d'un ICS

d'allure lacunaire et d'une FA ne semble pas montrer de corrélation significative avec la survenue d'un AVC ischémique.³³

La FA est associée de façon significative à la présence d'ICS corticaux chez les patients ayant déjà présenté un premier AVC ischémique. Le « National Institutes of Health Stroke Scale » (NIHSS) de ce premier AVC semble plus élevé si présence surajoutée d'ICS de phénotype cardio-embolique qu'en l'absence de cette ou ces lésions.⁶

Également, chez les patients présentant un premier AVC ischémique cardio-embolique sur FA anticoagulée au décours et porteur d'ICS cortical, on note un risque trois fois supérieur de récurrence d'AVC ischémique que ceux indemnes d'ICS.¹¹

La présence d'ICS de phénotype cardio-embolique associée à de la FA paraît donc être un facteur de risque d'AVC ischémique de novo ou de sa récurrence. Ainsi la prise en charge médicale dans son ensemble ne doit pas négliger ces lésions de découverte fortuite bien qu'il n'existe à ce jour pas de prise en charge standardisée les intégrant dans les score d'évaluation du risque cardiovasculaire ou de décision thérapeutique comme l'anticoagulation.

Enfin, on note un troisième phénotype qui est celui lacunaire, s'inscrivant dans le cadre d'une maladie des petits vaisseaux d'origine hypertensive. Il est maintenant admis que ce type de lésion favorise l'apparition de troubles cognitifs progressifs associés à une dépendance et une mortalité plus élevée.²⁰

Chez les patients présentant des ICS lacunaires associés à un premier AVC ischémique symptomatique dont l'étiologie est une maladie de petits vaisseaux hypertensive, on estime le risque de récurrence d'AVC ischémique à sept fois supérieur à ceux indemnes d'ICS associés.¹¹

3. Facteurs de risque cardiovasculaire

3.1 Prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables

- *L'hypertension artérielle*

L'HTA est un FDRCV majeur. Près de 30% de la population adulte française est hypertendue.³⁴ L'hypertension artérielle est définie par les sociétés de cardiologie internationales comme l'European Society of Cardiology (ESC) en 2021 par deux mesures de tension artérielle en consultation, espacées d'au moins sept jours avec une mesure supérieure ou égale à 140/90

mmHg. Également, l'automesure au domicile est réalisable par prise de la tension artérielle trois fois par jours pendant trois jours ou par mesure de la tension artérielle sur 24h en ambulatoire via un holter tensionnel, avec une hypertension artérielle avérée si la moyenne des mesures est supérieure à 135/85 mmHg.³⁵

Les objectifs tensionnels en prévention primaire évoluent depuis plusieurs années devant l'association significative établie entre la baisse de l'incidence d'évènements cardiovasculaires et la baisse de la tension artérielle. Actuellement, en prévention primaire une tension artérielle est considérée comme optimale si inférieure à 120/80 mmHg. L'AHA en 2019 puis l'ESC en 2021 recommandent une cible tensionnelle entre 120 et 130 mmHg de systolique chez les patients entre 18 et 69 ans hypertendus.^{36, 35} Également, un contrôle tensionnel plus strict chez les patients hypertendus de plus de 50 ans avec un objectif inférieur à 120/80 mmHg semble bénéfique, avec au décours une diminution significative de l'incidence d'évènements cardiovasculaires type infarctus du myocarde et AVC ischémique.³⁷

En prévention secondaire, après la survenue d'un AVC ou d'un AIT, l'AHA recommande fortement une cible tensionnelle inférieure à 130/80 mmHg malgré un niveau de preuve modéré.³⁸

Sur le plan thérapeutique, en première intention il est recommandé de prendre en charge une éventuelle HTA avec un traitement par diurétique thiazidique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.³⁸

- *La dyslipidémie*

La dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaire notamment responsable du développement d'athérosclérose, d'évènements cardiovasculaires emboliques et d'hypoperfusion sur sténoses des vaisseaux. Selon l'ESC, l'objectif en prévention primaire du LDLc est inférieur à 2,6 mmol/l (soit inférieur à 1 g/L) chez un patient à risque cardiovasculaire modéré sans comorbidités. Chez un patient à risque cardiovasculaire bas cet objectif est fixé comme inférieur à 3mmol/l (soit inférieur à 1,16 g/l).³⁹

En prévention secondaire d'un AVC ischémique l'objectif du LDLc varie en fonction du profil cardiovasculaire du patient. Selon les recommandations de l'AHA et de l'ASA de 2021, un patient avec un antécédent d'AVC ischémique sans antécédents de cardiopathie ischémique, de

maladie coronarienne, d'athérosclérose ou de maladie artérielle thromboembolique périphérique relève d'un objectif de LDLc inférieur à 2,6 mmol/l (soit inférieur à 1g/l). Un patient avec un antécédent d'AVC ischémique et un antécédent d'athérosclérose quel que soit la localisation relève d'un objectif de LDLc inférieur à 1,8 mmol/l (soit inférieur à 0,7g/l). Enfin, un patient aux antécédents de cardiopathie ischémique ou d'évènement artériel thromboembolique périphérique relève d'un objectif de LDLc inférieur à 1,4 mmol/l (soit inférieur à 0,55 g/l).

Le traitement recommandé en première intention sont les HMG-CoA réductases (statines), puis l'ézetimibe. Enfin, avec un niveau de recommandations et de niveau de preuve modéré dans les AVC ischémiques, si inefficacité de ces deux classes thérapeutiques ou intolérance, il peut être introduit un traitement par inhibiteur de la « proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 » (anti-PCSK9).³⁵

- *Le diabète non insulino-dépendant*

Le diabète non insulino-dépendant peut être diagnostiqué de différentes manières, soit par une HbA1c supérieure à 6,5% soit par une glycémie sanguine supérieure à 2g/l, soit par une glycémie sanguine deux fois supérieure à 1,26g/l à jeun.

En cas de diagnostic de diabète de type 2, il doit être mis en place des mesures hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, régime riche en fibre et faible en graisses saturées, activité physique. Également, on doit obtenir un contrôle strict des autres FDRCV modifiables. Les antidiabétiques oraux sont ensuite utilisés si ces mesures ne suffisent pas. La metformine est le premier antidiabétique oral recommandé.

L'objectif d'HbA1c en prévention primaire chez des adultes diabétiques est dans la majorité des cas fixé à 7%, voire à 6,5% en phase précoce de la maladie diabétique.³⁵

En prévention secondaire d'un AVC ischémique, l'AHA et ASA rapportent un objectif d'HbA1c à 7% chez les patients diabétiques de moins de 65 ans afin de réduire les complications microvasculaires.³⁸

- *Le tabagisme actif*

Le tabagisme actif est un facteur de risque indépendant d'AVC ischémique, mais aussi d'évènement cardiovasculaire de tout type. En 2019 on note une prévalence très élevée de

fumeurs quotidiens, estimée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à 18,4% chez les plus de 15 ans en Europe. Des campagnes européennes via l'augmentation des prix et des mesures telles que le packaging neutre semblent contribuer à la baisse de la consommation.³⁵ En prévention primaire comme secondaire il est fortement recommandé par l'ESC, l'AHA et l'ASA avec un niveau de preuve élevé un arrêt complet du tabagisme actif et passif. Cinq formes de substituts nicotiniques existent et sont disponibles au remboursement en France afin d'aider au sevrage du tabac ainsi que des thérapeutiques antagonistes tel que le bupropion.^{36 , 38}

- *Le surpoids et l'obésité*

Le surpoids et l'obésité définis tous deux par l'OMS par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 et 30 respectivement sont des FDRCV modifiables avérés mais sont aussi des facteurs de développement d'autres maladies cardiovasculaires comme le diabète, l'HTA, la dyslipidémie et l'apnée du sommeil. En 2016, selon l'OMS plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dans le monde soit 39% de la population mondiale. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses soit 13% de la population mondiale.⁴⁰ En prévention primaire et secondaire il est donc nécessaire d'obtenir une perte de poids en cas de tableau de surpoids ou d'obésité. Même une perte de poids modeste de 5 à 10 % est associée à des améliorations importantes des autres FDRCV modifiables.³⁸

- *La sédentarité*

L'activité physique insuffisante ou sédentarité est définie dans les recommandations de prévention primaire cardiovasculaire de l'AHA de 2019 et par l'OMS par l'incapacité ou l'absence de pratique d'une activité physique d'intensité modérée d'au moins 150 minutes par semaine ou d'activité physique intense d'au moins 75 minutes par semaine. C'est un facteur de risque indépendant majeur pour la survenue d'événements cardiovasculaires. L'OMS estime en 2021 que 45% des européens ne pratiquent pas assez d'activité physique au quotidien.^{36 , 40}

- *Le syndrome d'apnée du sommeil*

L'apnée du sommeil est diagnostiquée par polysomnographie pour calculer l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) qui est la somme horaire des apnées (arrêt total du débit d'air pendant 10 secondes) et des hypopnées (réduction du débit d'air d'au moins 30 % pendant 10 secondes avec saturation en oxygène réduite). Le seuil de diagnostic positif est un indice d'apnée-hypopnée

supérieur ou égal à 5 avec des symptômes cliniques associés (par exemple somnolence, céphalées, polyurie nocturne) ou supérieur ou égal à 15 avec ou sans symptômes. La prévalence de l'apnée du sommeil modérée à sévère (IAH supérieur à 15) chez les adultes américains âgés de 50 à 70 ans est estimée à 10% selon l'AHA.³⁸ Des mesures hygiéno-diététiques, une orthèse d'avancée mandibulaire ou une ventilation non invasive peuvent être mises en place.

Tout patient en surpoids ou obèse ayant présenté un AVC ischémique devrait bénéficier d'un dépistage de l'apnée du sommeil au cours de sa prise en charge post-AVC car cette population est particulièrement concernée par cette pathologie. De plus, elle induit un stress cardiovasculaire important et peut être en cause dans les tableaux cliniques d'HTA réfractaire.

Afin de mieux prendre en charge la population à moyen voir haut risque cardiovasculaire, il semble important de pouvoir évaluer le risque cardiovasculaire et neurovasculaire pour un individu. Il a été développé plusieurs schémas simples d'aide à la prévention du risque cardiovasculaire utilisant les repères essentiels à une prise en charge adaptée permettant de réduire l'incidence des événements ischémiques. Le dernier en date est le « Life's Essential 8 metrics » en anglais soit textuellement les 8 mesures essentielles à la vie.⁴¹ Il fait suite au « Life's Essential 7 metrics » encore recommandé par l'AHA permettant de définir la santé cardiovasculaire (*Figure D*). On y retrouve l'IMC, le tabagisme actif, la qualité nutritionnelle, l'activité physique, la qualité du sommeil (nouveau paramètre du « Life's Essential 8 metrics »), le taux de cholestérol, le taux de glucose sanguin et la mesure de la tension artérielle.



Figure D: le pictogramme de dépistage du risque cardiovasculaire « Life's essential 7 metrics » recommandé par l'AHA.

3.2 Recommandations internationales sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en présence d'infarctus cérébraux silencieux

Il existe un consensus international de l'AHA/ASA de 2017 et de l'ESO indiquant qu'un patient avec un ICS doit être pris en charge sur le plan cardiovasculaire selon les critères de prévention primaire des AVC ischémiques soit ceux cités en amont dans le texte, dans l'hypothèse que ces ICS et les AVC ischémiques partagent les mêmes causes physiopathologiques. Mais le niveau de preuve est bas, sans données scientifiques robustes quant à l'utilisation des thérapeutiques de prévention secondaire. De même, le bilan étiologique en cas de découverte fortuite d'ICS doit au moins contenir un dépistage des FDRCV, de la FA, une imagerie des tronc supra-aortiques (TSA) doit être envisagée en cas d'ICS dans un territoire carotidien et l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) de même en cas de pattern cardio-embolique.^{2, 20}

Il est suggéré par le consensus d'expert de l'ESO qu'un contrôle plus sévère de la tension artérielle en dessous de ces normes standardisées de 140/90 mm Hg pourrait être efficace sur la réduction de l'incidence des ICS, particulièrement sur le phénotype lacunaire dans un contexte de maladie des petits vaisseaux. L'objectif évoqué est inférieur à 120 mm Hg de systolique. Ces suggestions se basant notamment sur l'essai randomisé SPRINT qui, chez les patients à haut risque cardiovasculaire non diabétiques, a démontré la diminution des événements cardiovasculaires pour un objectif de systolique à 120 mm Hg versus 140mmHg. On note la diminution d'incidence des AVC ischémiques mais les ICS n'ont pas été étudiés spécifiquement.³⁷ Des études avec un niveau de preuve élevé et un critère de jugement principal sur les ICS seraient nécessaires pour étayer cette théorie et évaluer l'impact précis de la baisse de la tension artérielle sur la progression des ICS ainsi que la cible tensionnelle optimale.²⁰ Aucun essai randomisé n'a été réalisé pour évaluer l'incidence des ICS en prévention primaire d'AVC et en critère de jugement principal en fonction du contrôle plus ou moins intensif de la tension artérielle.

En prévention secondaire, l'essai randomisé « Protection Against Recurrent Stroke Study » (PROGRESS) étudiant chez les patients ayant présenté un AVC ischémique l'incidence des ICS après administration systématique de perindopril, d'indapamide, des deux ou d'un placebo n'a montré aucune différence significative.⁴² L'essai clinique randomisé SPS3 en revanche montre une diminution de l'incidence des AVC ischémiques après une baisse de la tension artérielle

intensive avec un objectif inférieur à 130 mmHg chez des patients présentant une maladie des petits vaisseaux.⁴³

Une méta analyse récente se basant sur trois essais contrôlés randomisés rapporte une décroissance significative de l'incidence de nouveaux ICS chez les patients traités de façon systématique par statines après découverte d'une ou plusieurs lésions ischémiques asymptomatiques sur un suivi et une prise de traitement de 2 à 6 ans.⁴⁴ Cependant ces résultats doivent être validés dans des études à plus grande échelle. Il n'existe actuellement aucun consensus sur la prise de statines systématique dans cette population mais l'ESO évoque le fait de considérer la prise de statines chez les patients présentant une maladie de petits vaisseaux même s'il n'y a pas d'autre indication à la prise de ces anti-lipidiques.²⁰

Les ICS ont une importante prévalence (30%) chez les patients avec une FA.³ La présence conjointe d'une FA et d'ICS augmente le risque d'AVC ischémique. La présence d'ICS doit donc être prise en compte pour estimer le risque cardiovasculaire chez ces patients et décider de la prise en charge thérapeutique. Également l'intérêt d'un holter électrocardiogramme (ECG) longue durée en cas d'ICS de phénotype cardio-embolique et en l'absence de FA connue est suggéré dans les recommandations internationales de l'ESO et l'AHA, sous réserve d'études prospectives à haut niveau de preuve non réalisées à ce jour.

Le phénotype lésionnel non lacunaire d'un ICS ipsilatéral à une sténose carotidienne est associé à un risque plus élevé d'AVC ischémique, et doit donc être pris en compte dans la décision thérapeutique.³⁰ L'intérêt d'une imagerie non invasive des artères par échographie doppler ou scanner des TSA est là aussi évoqué, sans pour autant être évalué dans des études scientifiques dédiées.

Actuellement les ICS ne font pas partie des scores standardisés utilisés pour évaluer le risque de récurrence d'AVC ischémique tel que le score ABCD3 chez les patients ayant présenté un AIT. En revanche, il a été démontré la présence significative d'ICS chez les patients ayant présenté un AIT avec un score ABCD3 élevé soit supérieur ou égal à 8.⁴⁵ Constat qui propose une alternative intéressante pour participer à l'évaluation du risque d'AVC ischémique de façon plus précise en intégrant les ICS dans les scores prédictifs et les scores de décisions thérapeutiques.

Il n'y a à l'heure actuelle aucune recommandation de prescription d'antiagrégants plaquettaires chez les patients ayant un ICS en l'absence d'autre indication pouvant le justifier.²⁰ De plus, suite à l'essai clinique PACIFIQUE il a été évalué dans un essai contrôlé randomisé l'efficacité de l'inhibiteur du facteur XI Asundexian en bi-thérapie avec un antiagrégant plaquettaire sur l'apparition d'ICS chez des patients ayant déjà présenté un AVC symptomatique d'origine non cardio-embolique. On ne retrouve pas d'efficacité significative, mais l'incidence des ICS corticaux semble tendre à être moindre dans la population traitée en bithérapie. Effet non retrouvé dans les ICS sous corticaux liés à une maladie des petits vaisseaux.⁴⁶ Ainsi, on peut observer que les sous-type d'ICS sont à différencier dans le bilan étiologique dans l'optique d'une prise en charge thérapeutique ciblée au décours puisque l'efficacité des traitements semble varier.

En pratique, après évaluation de la prise en charge des ICS auprès de plus de 300 praticiens neurologues 97 % d'entre eux recherchent les FRDCV. La majorité traite ces lésions de la même manière qu'un AVC ischémique symptomatique notamment en introduisant un antiagrégant plaquettaire dans 77% des cas, des modifications du mode de vie dans 89% des cas, un anti-lipidique dans 76% des cas et un anti hypertenseur dans 75% des cas. Moins de la moitié des praticiens neurologues interrogés (42%) réalise un bilan des fonctions cognitives et le dépistage d'un syndrome dépressif au décours. Plus surprenant, moins de la moitié des praticiens (47,6%) demande la réalisation d'un ECG simple 12 dérivations et d'un holter ECG de 24h. Enfin, seulement 31,5% font réaliser un holter ECG prolongé de 7 jours en cas d'ICS d'allure cardio-embolique. Les objectifs tensionnels sont à 64% fixés selon les critères de prévention secondaire mais les objectifs de LDLc sont eux extrêmement variables entre praticiens.²³ Les pratiques sont donc encore très hétérogènes.

4. Objectifs de l'étude

4.1 Objectifs du registre SILENT

La cohorte SILENT (NCT05685069) est une cohorte observationnelle prospective sur 2 ans. Cette étude longitudinale initialement monocentrique à l'Université de Bern en Suisse, est dirigée par Dr Urs Fischer et Dr Tomas Raphael Meinel et le protocole a été validé par le comité éthique en 2019 (*Annexe I*), protocole accessible sur la plateforme Open Science Framework.⁴⁷

Le projet est devenu bi-centrique après que le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours ai intégré l'étude en février 2023.

L'hypothèse soutenue dans l'étude SILENT est que le bilan étiologique complet d'un ICS montre une efficacité et un rendement similaire pour identifier l'étiologie potentielle de cette lésion d'allure ischémique et les FDRCV sous-jacents comparé au bilan recommandé d'un AVC ischémique.

L'objectif principal est donc d'identifier et de quantifier la prévalence des étiologies sous-jacentes présumées des ICS sur une cohorte prospective de patients.

En effet, il y a un besoin urgent d'études de haut niveau de preuve pouvant guider la standardisation du bilan étiologique des ICS avec par exemple la place du holter ECG longue durée, l'échocardiographie, l'évaluation de la circulation des TSA et des artères intracrâniennes. Également, nous avons actuellement un niveau de preuve scientifique insuffisant concernant la prise en charge thérapeutique suite à la présence d'ICS et à leurs présumés sous-types en fonction de l'étiologie retrouvée. Il n'existe pas ou peu d'évaluation du bénéfice d'un traitement antithrombotique, d'une introduction de statine, d'un traitement anticoagulant, d'une procédure de revascularisation, d'un contrôle plus sévère de la tension artérielle.

Les critères de jugements secondaires sont d'observer la prévalence des FDRCV modifiables chez les patients avec un ICS et l'incidence d'évènements vasculaires (AVC ischémique, infarctus du myocarde, embolie artérielle périphérique, AVC hémorragique, décès d'origine vasculaire) durant le suivi à 2 ans. Les critères des jugements secondaires seront comparés à une cohorte équivalente cliniquement d'AVC ischémiques symptomatiques.

4.2 Objectifs de notre étude

Nous avons à partir de la cohorte prospective SILENT, réalisé une étude observationnelle portant sur le profil cardiovasculaire de ces patients ainsi que sur le contrôle ou non de leurs FDRCV modifiables connus ou découverts lors de la première consultation en neurologie. Nous avons aussi décrits les modifications thérapeutiques engendrées. Enfin, nous avons étudié l'association entre le phénotype de ces ICS à l'IRM cérébrale et le profil cardiovasculaire détaillé des patients.

L'objectif étant à partir de l'observation de ces patients de promouvoir l'importance de recevoir ces patients en consultation de neurologie dédiée et standardisée afin de contrôler au mieux leurs FDRCV. Ce qui, dans notre hypothèse pourrait participer à réduire l'incidence des AVC ischémiques symptomatiques ou d'un autre évènement cardiovasculaire.

5. Mise en place de notre étude au sein du CHRU de Tours

Une filière dédiée aux ICS a donc été mise en place pour la première fois au sein du CHRU de Tours, avec un recrutement de patients ayant bénéficiés d'une IRM cérébrale dans le département d'Indre et Loire (37) au CHRU, en secteur hospitalier non-universitaire ou en secteur libéral et remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion. Ce recrutement est permis via la ligne d'avis téléphonique régionale de neurovasculaire et aux travers de plusieurs acteurs notamment la neuroradiologie, les services médicaux prescripteurs d'IRM cérébrales pour diverses raisons, les médecins généralistes et les neurologues libéraux. Une brochure d'information avec une description des lésions types est diffusée dans les salles d'interprétation du service d'imagerie et de radiologie du CHRU (*Annexe II*) afin de sensibiliser les équipes.

Les patients bénéficient d'un bilan étiologique standard similaire à celui d'un AVC ischémique avec au minimum une échographie ou un angioscanner des TSA, un bilan biologique avec bilan lipidique et glucidique, une ETT et un holter ECG d'au moins 24h. Ces différents examens peuvent être réalisés en externe ou au CHRU en partenariat avec les services de cardiologie et d'imagerie avec lesquels nous avons au préalable échangé sur le projet et sa mise en place au sein de l'établissement.

Au décours, les patients sont reçus en consultation dédiée par un neurologue vasculaire ce qui permet de recueillir les données démographiques ainsi que l'histoire médicale. Par un accord oral après délivrance des informations orales et écrites le patient peut manifester son accord pour être inclus dans la cohorte SILENT. Il peut aussi refuser par écrit d'y participer et l'utilisation de ses données personnelles via un formulaire dédié (*Annexe III*).

Chaque patient bénéficie ensuite d'une information sur sa pathologie, le bilan réalisé ainsi que les éventuelles prises en charge complémentaires nécessaires. Également, au cours de la consultation le patient est sensibilisé à la nécessité de contrôler ses FDRCV modifiables et de prévenir l'apparition de nouveaux.

Un suivi est programmé de façon systématique avec une IRM cérébrale à 2 ans associée à une consultation de neurologie.

Devant le service rendu apparent de cette filière en développement depuis février 2023 à des patients souvent en errance diagnostique et thérapeutique, il a été décidé de poursuivre cette filière d'ICS au sein du CHRU de Tours. Permettant ainsi une prise en charge multidisciplinaire dédiée à cette pathologie. Également, nous travaillons actuellement avec l'équipe de pharmacologie du CHRU sur un projet visant à étudier l'observance thérapeutique des patients de la cohorte sur deux ans, avant et après leur première consultation en neurologie.

6. Publication

Nous avons présenté notre étude issue de la cohorte SILENT sous forme d'un abstract puis d'un poster dans le cadre du congrès international de neurologie vasculaire organisé par l'ESO les 15, 16 et 17 juin 2024 à Bâle (Suisse), se référer aux *Annexes IV et V*.

L'article que vous lirez ensuite et dont ma thèse fait l'objet sera prochainement soumis à la publication.

Références bibliographique de l'introduction :

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
2. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):e44–71.
3. Meinel TR, Kaesmacher J, Roten L, Fischer U. Covert Brain Infarction: Towards Precision Medicine in Research, Diagnosis, and Therapy for a Silent Pandemic. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2597–606.
4. Del C. Valdés Hernández M, Maconick LC, Muñoz Maniega S, Wang X, Wiseman S, Armitage PA, et al. A Comparison of Location of Acute Symptomatic vs. ‘Silent’ Small Vessel Lesions. *International Journal of Stroke*. 2015 Oct;10(7):1044–50.
5. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. *N Engl J Med*. 2007 Nov;357(18):1821–8.
6. Vynckier J, Kaesmacher J, Wardlaw JM, Roten L, Beyeler M, Belachew NF, et al. Phenotypes of Chronic Covert Brain Infarction in Patients With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):558–68.
7. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2007 Jul;6(7):611–9.
8. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):719–25.
9. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003 May;34(5):1126–9.
10. Kent DM, Leung LY, Zhou Y, Luetmer PH, Kallmes DF, Nelson J, et al. Association of Silent Cerebrovascular Disease Identified Using Natural Language Processing and Future Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1313–21.
11. Meinel TR, Leber SL, Janisch M, Vynckier J, Mujanovic A, Boronylo A, et al. Association of covert brain infarct phenotype with stroke recurrence in first-ever manifest ischemic stroke according to etiology. *Eur Stroke J*. 2024 Jun;9(2):441–50.
12. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):841.
13. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFT Study Group. *European Atrial Fibrillation Trial*. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):159–65.
14. Durrani R, Hill MD, Smith EE. Preventing Covert Brain Infarct-Related Cognitive Impairment and Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2020 Jul;47(4):456–63.
15. Chabriat H. Covert Brain Infarcts: Look at Extra and Intracranial Vessels. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):2–3.
16. Longstreth WT, Dulberg C, Manolio TA, Lewis MR, Beauchamp NJ, O’Leary D, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002 Oct;33(10):2376–82.
17. Kühne M, Krisai P, Coslovsky M, Rodondi N, Müller A, Beer JH, et al. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2022 Jun 6;43(22):2127–35.
18. Longstreth WT. Brain vascular disease overt and covert. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2062–3.
19. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging Spectra of Silent Brain Infarction. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3461–71.

20. Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII.
21. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):81.
22. Balderston JR, Brown CK, Feeser VR, Gertz ZM. Covert Brain Infarction in Emergency Department Patients: Prevalence, Clinical Correlates, and Treatment Opportunities. *Annals of Emergency Medicine*. 2022 Mar 1;79(3):265–9.
23. Meinel TR, Triulzi CB, Kaesmacher J, Mujanovic A, Pasi M, Leung LY, et al. Management of covert brain infarction survey: A call to care for and trial this neglected population. *Eur Stroke J*. 2023 Dec;8(4):1079–88.
24. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, De Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *The Lancet Neurology*. 2023 Jul;22(7):602–18.
25. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014 Jul 9;12:119.
26. Leung LY, Bartz TM, Rice K, Floyd J, Psaty B, Gutierrez J, et al. Blood pressure and heart rate measures associated with increased risk of covert brain infarction and worsening leukoaraiosis in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Aug;37(8):1579–86.
27. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):21–5.
28. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 1998 May;29(5):913–7.
29. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
30. Baradaran H, Gialdini G, Mtui E, Askin G, Kamel H, Gupta A. Silent Brain Infarction in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerotic Disease. *Stroke*. 2016 May;47(5):1368–70.
31. Baradaran H, Culleton S, Stoddard G, Alexander MD, Romero JR, Hadley JR, et al. Association between high-risk extracranial carotid plaque and covert brain infarctions and cerebral microbleeds. *Neuroradiology*. 2023 Feb;65(2):287–95.
32. Gutierrez J, Gil-Guevara A, Ramaswamy S, DeRosa J, Di Tullio MR, Cheung K, et al. Classification of Covert Brain Infarct Subtype and Risk of Death and Vascular Events. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):90–8.
33. Kim DY, Han SG, Jeong HG, Lee KJ, Kim BJ, Han MK, et al. Covert Brain Infarction as a Risk Factor for Stroke Recurrence in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2023 Jan;54(1):87–95.
34. Olié V. Epidemiology of hypertension in France : high prevalence and lack of public awareness. *BEH, Santé Publique France*. 2023 May 16;
35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
36. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e563–95.
37. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
38. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill

- D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364–467.
39. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
40. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.who.int/fr>
41. Wu S, Wu Z, Yu D, Chen S, Wang A, Wang A, et al. Life's Essential 8 and Risk of Stroke: A Prospective Community-Based Study. *Stroke*. 2023 Sep;54(9):2369–79.
42. Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, Woodward M, Chalmers J, Progress Ct Substudy Investigators. Effects of Perindopril-Based Blood Pressure Lowering and of Patient Characteristics on the Progression of Silent Brain Infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):147–56.
43. Ikeme JC, Pergola PE, Scherzer R, Shlipak MG, Catanese L, McClure LA, et al. Cerebral White Matter Hyperintensities, Kidney Function Decline, and Recurrent Stroke After Intensive Blood Pressure Lowering: Results From the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 26;8(3):e010091.
44. Katsanos AH, Lioutas VA, Charidimou A, Catanese L, Ng KKH, Perera K, et al. Statin treatment and accrual of covert cerebral ischaemia on neuroimaging: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1023–7.
45. Epstein A, Schilter M, Vynckier J, Kaesmacher J, Mujanovic A, Scutelnic A, et al. Chronic Covert Brain Infarctions and White Matter Hyperintensities in Patients With Stroke, Transient Ischemic Attack, and Stroke Mimic. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jan 19;11(3):e024191.
46. Smith EE, Shoamanesh A, Xu L, Heenan L, Saad F, Colorado P, et al. Effect of the Factor XIa Inhibitor Asundexian According to Baseline Infarct Pattern and on MRI Covert Infarct Outcomes. *Stroke*. 2024 Feb;55(2):392–402.
47. Meinel, T. Protocol [Internet]. OSF; 2024. Available from: osf.io/6q3gk

Annexe I : extrait du protocole de l'étude SILENT

swissethics

Schweizerische Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen
Commissions d'éthique suisses relative à la recherche sur l'être humain
Commissioni etiche svizzere per la ricerca sull'essere umano
Swiss Ethics Committees on research involving humans

Study Protocol

Prevalence of attributable etiology and modifiable stroke risk factors in patients with clinically silent brain infarctions (SILENT-registry)

A monocentric multimodal observational study on yield and relevance of etiological stroke workup in patients with silent brain lesions.

Project Title

Research legislation: Ordinance on human research with the exception of Clinical trials (HRO) [1].

Type of Research Project: Research project involving human subjects

Risk Categorisation: Risk category A acc. to ordinance HRO Art.7

Project Leader: Prof. Dr. med. Urs Fischer
Inselspital Bern
Freiburgstrasse
3010 Bern
Universitätsklinik für Neurologie
Telefon +41 31 632 03 64
Email: urs.fischer@insel.ch

PROTOCOL SIGNATURE FORM

Study Title Prevalence of attributable etiology and modifiable stroke risk factors in patients with clinically silent brain infarctions (SILENT-registry)

The project leader has approved the protocol version 1.0 dated 13.02.2019, and confirms hereby to conduct the project according to the protocol, the Swiss legal requirements (1,2), current version of the World Medical Association Declaration of Helsinki (3) and the principles of Good Clinical Practice.

Project leader and Sponsor:

Site Inselspital Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern

Name:

Date:

13/2/19

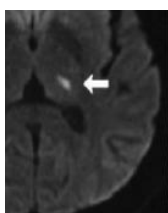
Prof. Dr. med. Urs Fischer
Leitender Arzt
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital 3010 Bern
Signature



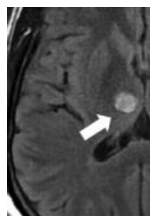
ETUDE SILENT

Evaluation des infarctus cérébraux cliniquement silencieux

- Absence de déficit neurologique associé.



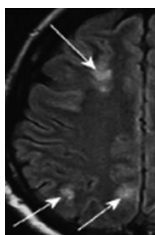
Lésion ischémique avec restriction en diffusion



**Lésion focale en hyperT2w/hypoT1w dans la substance blanche
ou substance grise profonde**



Lesion cavitaire (lacune) avec un diamètre > 3mm



**Lésion focale en hyperT2w/hypoT1w localisée dans la substance
grise corticale ou dans les noyaux de la substance grise profonde**

- Pour les inclusions dans le protocole contacter les **ARC référents de l'étude**
(DECT Vladimir CHARRON 72626 et Abderrahim EL HOUFIA 77495) ou l'**investigateur principal** (Dr PASI, Unité Neurovasculaire ; DECT 71837), ou envoyer un mail à recherche.clinique.neurovasc@chu-tours.fr.

Annexe III : Formulaire d'opposition à l'utilisation des données de santé personnelles dans le cadre de l'étude SILENT.

**FORMULAIRE D'OPPOSITION
A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA
RECHERCHE**

Version n°1 du 31/05/2022

**Prévalence des causes et des facteurs de risque modifiables d'AVC
chez les patients présentant des infarctus cérébraux cliniquement
silencieux (registre SILENT)**

Coordonnateur de la recherche :

PASI, Marco

Praticien hospitalier/ MD, PhD

Service de Neurologie, Unité neurovasculaire

2 Bd Tonnellé, Tours/ m.pasi@chu-tours.fr

Téléphone : 0247478024

***A compléter par la personne qui se prête à la recherche
uniquement en cas d'opposition***

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

☐ **Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.**

☐ **Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.**

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ____ / ____ / ____ *Signature :*

*Après avoir complété ce document, merci de le remettre au coordonnateur
de la recherche ou par mail, au DPO.*

Annexe IV : abstract publié par l'ESO à l'occasion du congrès européen de neurologie vasculaire du 15 au 17 mai 2024.



THE VOICE OF STROKE
IN EUROPE

10th European Stroke Organisation Conference

15-17 May 2024, Basel, Switzerland



Abstract N°: 1439

Track: STUDIES
Category: 4.06 EPIDEMIOLOGY & RISK FACTORS

Title: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS CONTROL IN PATIENTS WITH COVERT BRAIN INFARCTS: SILENT STUDY

Alice De Vautibault^{*1}, Valentin Amar¹, Marialuisa Zedde², Rosario Pascarella³, Adnan Mujanovic⁴, Laurent Roten⁵, Urs Fischer⁶, Thomas Meinel⁶, Marco Pasi¹

¹CHU de Tours et Université François Rabelais, Neurology Department, Tours, France, ²Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Neurology Unit-Stroke Unit, Reggio Emilia, Italy, ³Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Neuroradiology Unit, Reggio Emilia, Italy, ⁴Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Institute of Neuroradiology, Bern, Switzerland, ⁵Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Cardiology, Bern, Switzerland, ⁶Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Neurology, Bern, Switzerland

Background and aims: Covert brain infarctions (CBI) are associated with cardiovascular risk factors (cvRFs) in research cohorts. We aimed to evaluate the presence and yield of assessing modifiable cvRFs in patients with incidentally discovered CBI on routine neuroimaging.

Methods: The SILENT cohort study (NCT05685069) is a prospective, multicenter European cohort recruiting patients without previous manifest stroke after incidental discovery of focal CBI on routinely obtained MRI scans. Presence and control of modifiable cvRFs was assessed using applicable international guidelines for hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking and obesity.

Results: We included 218 patients with a mean age of 65.4 years [Standard deviation: 14.2] and 43% were women. Seventy-five percent of them had at least one, 49% at least two and 12% at least three modifiable cvRFs. Within the group of patients with known risk factors, 163 (91%) patients presented at least one uncontrolled cvRF, 94 (52%) at least two, and 26 (15%) at least three. Most cases of poor control of known cvRFs were dyslipidemia (89/121; 66%), followed by hypertension (71/126; 56%). Active smoking was present in 45/217 (21%) and obesity in 44/214 patients (21%). Work-up identified 39/181 (21%) previously unknown cases of dyslipidemia, 22/213 (10%) of hypertension and 3/188 (2%) of diabetes.

Conclusions: In patients with incidentally discovered CBI in clinical routine, we found a high burden of poorly controlled cvRFs. Our results indicate the importance and yield of a dedicated clinical and laboratory assessment of cvRFs in patients with CBI.

On behalf of: for the SILENT group

Annexe V : poster publié par l'ESO à l'occasion du congrès européen de neurologie vasculaire du 15 au 17 mai 2024.



10TH
ANNIVERSARY

THE VOICE OF STROKE
IN EUROPE

10th European Stroke Organisation Conference

15-17 May 2024, Basel, Switzerland



CARDIOVASCULAR RISK FACTORS CONTROL IN PATIENTS WITH COVERT BRAIN INFARCTS: SILENT STUDY

A. DE VAUTIBAUT¹, V. AMAR¹, M. ZEDDE², R. PASCARELLA³, A. MUJANOVIC⁴, L. ROTEN⁵, U. FISCHER⁶,

T. MEINEL⁶ & M. PASI^{1*}

¹ Neurology Department, CHU de Tours et Université François Rabelais, 37000 Tours, France

² Neurology Unit-Stroke Unit, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

³ Neuroradiology Unit, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

⁴ Institute of Neuroradiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

⁵ Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

⁶ Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

*Shared last authorship



INTRODUCTION	AIM	METHOD
Covert brain infarction (CBI) : - the most common incidental finding on brain imaging (10 to 30% in the healthy elderly population) - associated with cardiovascular risk factors (cvRFs) - prevalence increasing with aging - associated with higher mortality and more symptomatic stroke	We aimed to evaluate the presence and yield of assessing modifiable cvRFs in patients with incidentally discovered CBI on routine neuroimaging	Prospective, multicenter European cohort study - Patients without previous manifest stroke - Incidental discovery of focal CBI on routinely obtained magnetic resonance imaging (MRI) - Per protocol: - Transthoracic Echocardiography - Holter Electrocardiogram Monitoring - Supra-Aortic Trunk Imaging - Laboratory Biological Assessment - Assessment of presence and control of modifiable cvRFs - Using applicable international guidelines

RESULTS

Type	Subtype	Mean [Standard deviation] or Proportion (Absolute Number)
Mean Age [sd] (years)		65.3 (13.7)
Male (%)		57 (130)
Past medical history :		
	Atrial fibrillation (%)	13.6 (31)
	Previous CAD (%)	18.8 (42)
	Previous PAD (%)	7.5 (16)
	Mean CHAD ₂ [sd]	0.9 (0.8)
	Mean CHA ₂ DS ₂ [sd]	1.3 (1.3)
Family medical history :		
	Family history of CAD (%)	17 (38)
	Family history of Cerebro (%)	12.6 (28)
Usual treatments :		
	Antiplatelet therapy (%)	46.9 (107)
	Anticoagulation therapy (%)	14 (32)
	Antihypertensive drugs (%)	54.4 (124)
	Statins/Ezetimibe (%)	45.2 (103)
	Oral Anticoagulants (%)	11.4 (26)
Change in medication because of the silent brain lesion?		
	Overall proportion (%)	62.7 (143)
	Antiplatelet therapy (%)	46.1 (105)
	Anticoagulation therapy (%)	8.8 (20)
	Antihypertensive therapy (%)	3.5 (8)
	Statins therapy (%)	29.6 (68)
	Others (beta-blockers, ...) (%)	2.6 (6)
Neurological examination, vital signs, biological data during consultation :		
	Mean systolic blood pressure [sd] (mmHg)	136.4 (26.3)
	Mean diastolic blood pressure [sd] (mmHg)	89.9 (12.5)
	Mean WBC [sd]	0.3 (0.9)
	Mean mHb [sd]	0.8 (1.1)
	Mean HbA _{1c} [sd] (%)	5.9 (0.8)
	Mean glucose [sd] (g/L)	1.2 (0.8)
	LDL [sd] (mmol/L)	2.8 (1.1)
Cardiovascular risk factor in past medical history :		
	High Blood Pressure (%)	58.2 (131)
	Diabetes (%)	14.9 (34)
	Dyslipidemia (%)	61.7 (137)
	Obesity (%)	22.2 (49)
	Mean [sd]	1.6 (1.2)
Number of cardiovascular risk factor in past medical history :		
(Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes, Obstructive sleep apnea syndrome)	At least one (%)	76.5 (168)
	At least two (%)	32.5 (72)
	At least three (%)	21.3 (46)
Cardiovascular risk factor imbalanced :		
	High Blood Pressure (%)	44.5 (97)
	Diabetes (%)	21.8 (48)
	Dyslipidemia (%)	46.8 (103)
	Smoker (%)	19.9 (45)
	Obesity (BMI > 30) (%)	22.4 (50)
	Mean [sd]	1.7 (0.9)
Number of cardiovascular risk factor imbalanced (Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes, Obesity, Smoking)	At least one (%)	56.9 (124)
	At least two (%)	35.1 (77)
	At least three (%)	18.6 (41)
Cardiovascular risk factor discover :		
	High Blood Pressure (%)	12.8 (28)
	Diabetes (%)	9.2 (20)
	Dyslipidemia (%)	21.4 (48)
	Mean [sd]	0.5 (0.6)
Number of cardiovascular risk factor discover (Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes)	At least one (%)	39 (87)
	At least two (%)	8.2 (18)
	At least three (%)	0 (0)

Analyses performed by subtracting subjects with missing data during the relevant analyzes.
47 and 42 patients respectively had no HbA_{1c} or LDL measurements recorded.

- 228 patients (mean age of 65 years [Standard deviation: 13,7])
 - 57 % were men
 - 76,5% ≥ 1, 52,5% ≥ 2 and 21,3% ≥ 3 modifiable known cvRFs
- Within patients with known cvRFs:
 - 94,9% ≥ 1, 55,1% ≥ 2, and 18,6% ≥ 3 uncontrolled cvRFs
 - Uncontrolled dyslipidemia (64,3%), followed by uncontrolled hypertension (44,5%)
- We identified previously unknown cvRFs:
 - dyslipidemia (21,4%), hypertension (12,8%) and diabetes (9,2%)
- 143 patients benefited from a therapeutic modification
- 32,8% of them with the addition/increase of antihypertensive or lipid-lowering therapy

CONCLUSION

- High burden of poorly controlled cvRFs in the CBI population
- Necessity of a dedicated clinical and laboratory biological assessment of cvRFs in patients with CBI

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge the collaborative effort of the SILENT study group

CONTACT INFORMATION

- Marco Pasi, University of Tours, Tours, email: m.pasi@chu-tours.fr
- Thomas Meinel, Bern University Hospital, email: thomas.meinel@insel.ch

Cardiovascular risk factors control in patients with covert brain infarcts: SILENT study

Alice de Vautibault, MD¹ ; Valentin Amar, MD¹ ; Adnan Mujanovic, MD² ; Laurent Roten, MD³ ; Urs Fischer, MD MSc⁴ ; Jean-Philippe Cottier, MD PhD⁵ ; Grégoire Boulouis, MD PhD⁵ ; Laurent Fauchier, MD PhD⁶ ; Anne Bernard ,MD PhD⁶ ; Jérôme Roumy, MD⁷, Thomas Meinel, MD PhD⁶ & Marco Pasi, MD PhD¹

Affiliations :

¹ Neurology Department, Tours University Hospital and University François Rabelais, 37000 Tours, France.

² Institute of Neuroradiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland.

³ Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland.

⁴ Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland.

⁵ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital of Tours, Tours, France.

⁶ Department of Cardiology, Tours University Hospital, 37044 Tours, France

⁷ Medical Imaging Department, Hôpital Bretonneau, CHU Tours, Tours.

1. Introduction

Covert brain infarctions (CBI) are defined as small presumed ischemic cerebral lesions that are detected by neuroimaging without neurological clinical symptoms suggestive of stroke or transient ischemic attack (TIA).¹⁻³ CBIs have been reported as the most common incidental finding on brain imaging with a prevalence estimated at 5% in patient older than 50 years⁴, and up to 30% in the healthy elderly population.⁵ In population-based research cohorts, CBIs have been associated with an increased risk of future symptomatic stroke and cognitive decline, independent of other cardiovascular risk factors (cvRFs).⁶⁻⁸ Furthermore, in elderly population, individuals with CBI shared increased mortality rate.⁷ A consensus from the American Heart

Association and the American Stroke Association (AHA/ASA) defined CBI as an established cerebrovascular disease.⁹ However, a recent survey showed that only 18% of neurologists and neuroradiologists have formal institutional protocols to manage CBI¹⁰ and a neurology consultation is obtained in less than 10% of cases for patients with a CBI discovery.¹¹

The risk factors profile associated with CBI has been reported to be similar to that of symptomatic stroke including modifiable cvRFs such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, current smoking, physical inactivity and overweight.⁶ However, compared to stroke risk factors, only a few studies have evaluated the risk factor profile and management in individuals with CBIs. High blood pressure (HBP) showed the strongest evidence for an association with CBI.⁵ In elderly patients, elevated mean systolic blood pressure (SBP) has been reported to be associated with increased risk for incident CBI.¹² Studies have shown that lowering blood pressure reduces stroke incidence, although none have focused on CBI as the primary outcome.^{13,14} Preliminary evidence suggest a relationship between dyslipidemia and CBI, with statin treatment potentially reducing incident CBIs.¹⁵

International guidelines from the AHA/ASA and the European Stroke Organization (ESO) recommend evaluating cvRFs in patients with CBI for primary stroke prevention, based on the assumption that CBI and symptomatic stroke result from the same underlying cause - cerebral infarction.^{6,16} However, the evidence supporting this approach remains weak, partly due to the lack of clinical trials focused specifically on the assessment and management of CBI as a primary outcome.

CBIs are presumed to share the same etiologies than ischemic strokes, as classified by the TOAST criteria.¹⁷ Preliminary evidence suggests that the radiological phenotype of CBIs may indicate their underlying cause.^{5,18} However, it is less clear whether the profile of cvRFs is associated with the radiological characteristics and number of CBIs.

Using the SILENT prospective cohort study, we specifically aimed to describe the risk factor profile of CBI patients evaluating a) the presence of controlled, b) uncontrolled cvRFs, and c) the therapeutic changes resulting from the initial neurology consultation. Furthermore, we exploratory assessed a potential association between specific cvRFs and CBI severity (number of CBI) and radiological phenotypes.

2. Methods

The SILENT cohort study (NCT05685069) is a prospective, observational, bicentric European study initiated by the Neurology Department of the University of Bern (Switzerland) in 2019, with the Neurology Department of Tours University Hospital joining the project in February 2023. The study protocol, approved by the Swiss Ethics Committees in February 2019, is publicly available on the Open Science Framework platform (Meinel, Thomas. 2024. “Protocol.” OSF. July 18. OSF.IO/6q3gk). Patients are informed about the registry and the potential use of their data for research purposes. After receiving both oral and written information, they can object to the use of their data by submitting a written form, leading to their exclusion from the study.

Patient recruitment was primarily conducted through the radiology department, where neuroradiologists were informed via a dedicated informational sheet posted in the interpretation room. Recruitment was also conducted through referrals from private neurologists and specialists in otorhinolaryngology, ophthalmology, cardiology, oncology, emergency medicine, and nephrology. Neurological care for enrolled patients included a routine consultation and a comprehensive etiological stroke assessment. This assessment comprised non-invasive angiography of cervical and intracranial arteries, transthoracic echocardiography, long-term electrocardiogram monitoring, and blood tests including glucose levels, liver function, lipid profile, cardiac markers, blood count, electrolytes, renal function, and inflammation markers.

2.1 Inclusion criteria

The main inclusion criteria were patients with no history of a manifest stroke and an incidental finding of CBI on routinely obtained brain magnetic resonance imaging (MRI), with no focal neurological signs attributable to the ischemic lesion.

2.2 Exclusion criteria

Patient were excluded if they were less than 18 years old or if the projected life expectancy was less than two years. They should have no contraindication to MRI or to any of the routine procedures, no history of focal neurological signs attributable to the ischemic lesion. Covert neurological deficits were allowed. Finally, patients had to be able to be observants when attending the consultation, carrying out the various examinations, to have a therapeutic compliance and in ability to appreciate the nature, meaning and consequences of the study, with no suspected drug or alcohol abuse.

2.3 Imaging assessment

We used imaging from 1,5 tesla or 3 tesla MRI including diffusion-weight imaging (DWI), T2 and T1 weighted sequences (T2W/T1W) like fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), susceptibility-weighted imaging (SWI) or T2 gradient echo. Definition and identification of CBI on MRI were based on current consensual literature.^{5,18–21}

Were eligible for the study: any clinically silent ischemic lesions of the brain parenchyma detected on neuroimaging defined according to established criteria as either:

- DWI positive lesions: focus of restricted diffusion (high DWI signal and low apparent diffusion coefficient (ADC) value) occurring in either white or gray matter, located in the cerebrum, cerebellum, or brain stem and not satisfying the diagnostic criteria for multiple sclerosis (MS).
- Cavitatory lesions (ie, lacunar-type): ≥ 3 mm in size that follow cerebrospinal fluid (CSF) on all sequences that are slit or wedge shaped with an irregular margin and not longitudinally aligned with perforating vessels or with a multiple, bilateral symmetrical distribution.
- T2W hyperintense/T1W hypointense lesions: focal lesion with high T2W signal and low T1W signal that have prior evidence of restricted diffusion OR present within cortical gray matter or deep gray matter nuclei OR a lesion that is new, compared with an MRI performed within 3 months OR T2W hyper/T1W hypointense lesions in the white matter, which are discontinuous but associated with the classic confluent periventricular T2 intense change of leukoaraiosis (Fazekas ≥ 2) and not satisfying the diagnostic criteria for MS or with a significant patient history of severe trauma, radiation, drug toxicity, or carbon monoxide poisoning.

Individual ischemic infarct was also subtyped based on location: supratentorial subcortical or cortical, cerebellar, basal ganglion, brainstem.

2.4 Data collection

We collected data in the neurology department of Bern and Tours from 2019 to May 2024. We used data from the first brain MRI, the baseline consultation and etiological work-up. Patients in the SILENT cohort will then be followed up over 2 years, with a new cerebral MRI and a neurology consultation at the end of the protocol.

Demographic data were collected during the consultation based on patient reports and information from the electronic medical record. This included sex, age, personal and family

history of cardiovascular disease, known cvRFs (hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking status, and pack-years), obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), CHADS-VASc score, and current treatments. A clinical neurological examination and vital signs assessment were also conducted. Functional status was assessed with the modified Rankin scale (mRs).

The presence and control of modifiable cvRFs were assessed according to international guidelines for hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking, and obesity.^{22–27} HBP was diagnosed if blood pressure was $\geq 140/90$ mmHg during the consultation and, if possible, during a second measurement at the pharmacy. When available, HBP was also defined by home monitoring with an average of $> 135/85$ mmHg from three daily measurements over three days or from a 24-hour holter monitor.

For the definition of dyslipidemia, patients with a history of ischemic stroke but no ischemic heart disease or atherosclerosis had a target low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) < 2.6 mmol/L. Those with a history of atherosclerosis had a target LDLc < 1.8 mmol/L, while patients with history of ischemic heart disease or peripheral artery events had a target < 1.4 mmol/L. Non-insulin-dependent diabetes was diagnosed by glycated hemoglobin (HbA1c) $> 6.5\%$, blood glucose > 2 g/L, or fasting blood glucose > 1.26 g/L on two occasions. The target for known diabetic patients was HbA1c $< 7\%$. Active smoking was defined as consuming ≥ 1 cigarette per day, while overweight and obesity were defined as body mass index (BMI) > 25 kg/m² and > 30 kg/m², respectively. OSAS was diagnosed with an apnea-hypopnea index ≥ 5 with symptoms or ≥ 15 without symptoms.

Therapeutic adjustments resulting from the assessment of modifiable cvRFs were gathered prospectively during neurological outpatient visit.

2.5 Statistical analysis

We initially performed a descriptive analysis specifically reporting presence of a) controlled, b) uncontrolled cvRFs, and c) the therapeutic changes resulting from the initial neurology consultation.

Then, we used a univariate logistic regression model in order to evaluate the association between each cvRFs controlled and uncontrolled, and each radiological phenotype of CBI, as well as the association of CBIs according to the number of cvRFs present in each patient. We then performed a multivariate logistic regression model variables which showed a $p < 0.1$. in univariate analyses.

Finally, we assessed the relationship between each controlled and uncontrolled cvRF and the number of cerebrovascular incidents (the dependent variable) using a linear Poisson regression model, reporting the results as rate ratios (RR).

3. Results

The SILENT study included 231 patients - 168 from Bern University Hospital and 63 from Tours University Hospital - diagnosed with CBI. In Table 1 are described the baseline characteristics of the included patients.

Characteristics	Subtype	SILENT cohort (N = 231)
Mean age $\pm$ sd - years		65,2 $\pm$ 13,7
Male sex - nb. (%)		130/231 (56,3)
Past medical history :		
	Atrial fibrillation - nb./total nb. (%)	24/231 (10,4)
	Personnal CAD - nb./total nb. (%)	40/226 (17,7)
	Personnal PAD - nb./total nb. (%)	18/227 (7,9)
	Mean CHADVASC $\pm$ sd	1,3 $\pm$ 1,3
Usual treatements :		
	Antiplatelet therapy - nb./total nb. (%)	107/231 (46,3)
	Anticoagulation therapy - nb./total nb. (%)	32/231 (13,9)
	Antihypertensive drugs - nb./total nb. (%)	124/231 (53,7)
	Statine/Ezetimibe - nb./total nb. (%)	103/231 (44,6)
	Oral Antiglycemics - nb./total nb. (%)	26/231 (11,3)
Cardiovascular risk factor in past medical history :		
	High Blood Pressure - nb./total nb. (%)	131/228 (57,5)
	Diabetes - nb./total nb. (%)	34/231 (14,7)
	Dyslipidemia - nb./total nb. (%)	127/209 (60,8)
	OSAS - nb./total nb. (%)	46/206 (22,3)
	Active smoking - nb./total nb. (%)	46/229 (20,1)
	Obesity - nb./total nb. (%)	45/224 (20,1)
Neurological examination :		
	Mean systolic blood pressure $\pm$ sd - mmHg	136,2 $\pm$ 20,4
	Mean diastolic blood pressure $\pm$ sd - mmHg	80,7 $\pm$ 12,4
	Median mRs - IQR	0 - 1
	Mean HbA1c $\pm$ sd - %	5,8 $\pm$ 0,8
	Mean fasting glucose $\pm$ sd - g/L	1,2 $\pm$ 0,8
	LDL $\pm$ sd - mmol/L	2,8 $\pm$ 1,2

Table 1. Table of demographic and clinical characteristics

Sd : standard deviation; nb : number; OSAS : obstructive sleep apnea syndrome; HbA1c : glycated haemoglobin; LDL : low density lipoprotein; CAD : coronary artery disease; PAD : peripheral artery disease.

Figure 1 showed the distribution of the mRs.

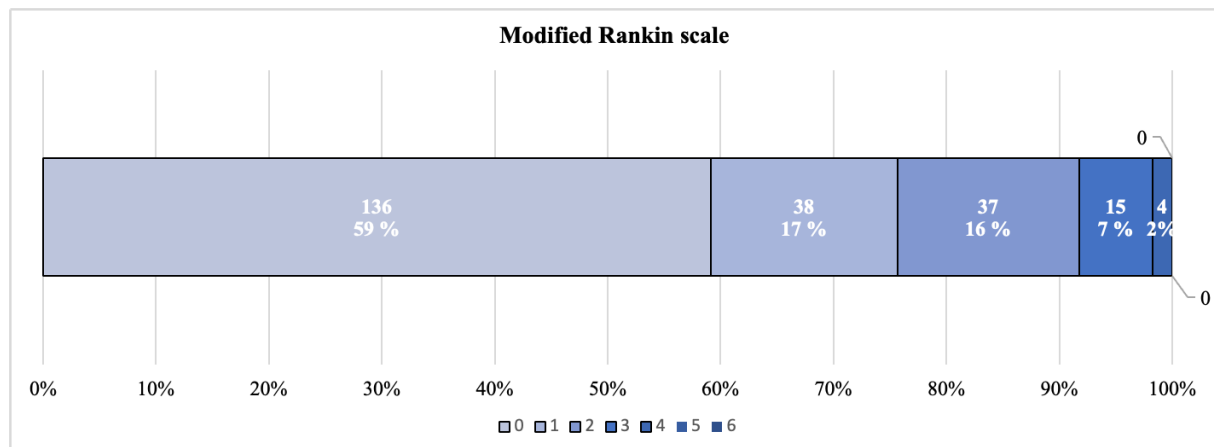


Figure 1. Modified Rankin scale of patients, expressed in number of patients and percentage (%).

In our cohort, we found that several patients with known cvRFs were not controlled during the initial neurovascular consultation. Specifically, among the 128 patients with hypertension, 69 (53.9%) presented with uncontrolled blood pressure. Among the 32 diabetic patients, 22 (68.8%) had elevated glycated hemoglobin levels. Furthermore, of the 118 patients with dyslipidemia, 74 (62.7%) had LDL cholesterol levels exceeding their recommended targets, determined by their cardiovascular risk profiles.

During the baseline neurological assessment, we also identified previously undiagnosed arterial hypertension in 29 patients (31.2%), diabetes in 16 patients (11%), and dyslipidemia in 51 patients (63.8%).

Therapeutic modifications were implemented for 144 out of 231 patients in the cohort (62.3%). An antiplatelet agent was introduced for 107 patients (46.3%), an anticoagulant for 20 patients (8.7%), an antihypertensive for 8 patients (3.5%), and a statin for 69 patients (29.9%). Additionally, 10 patients (4.3%) received other types of therapeutic modifications, such as anti-PCSK9 agents.

The location of the 445 CBI (minimum 1 to maximum 5 CBI per patient) is reported in Figure 2 and their radiological phenotype in Figure 3.

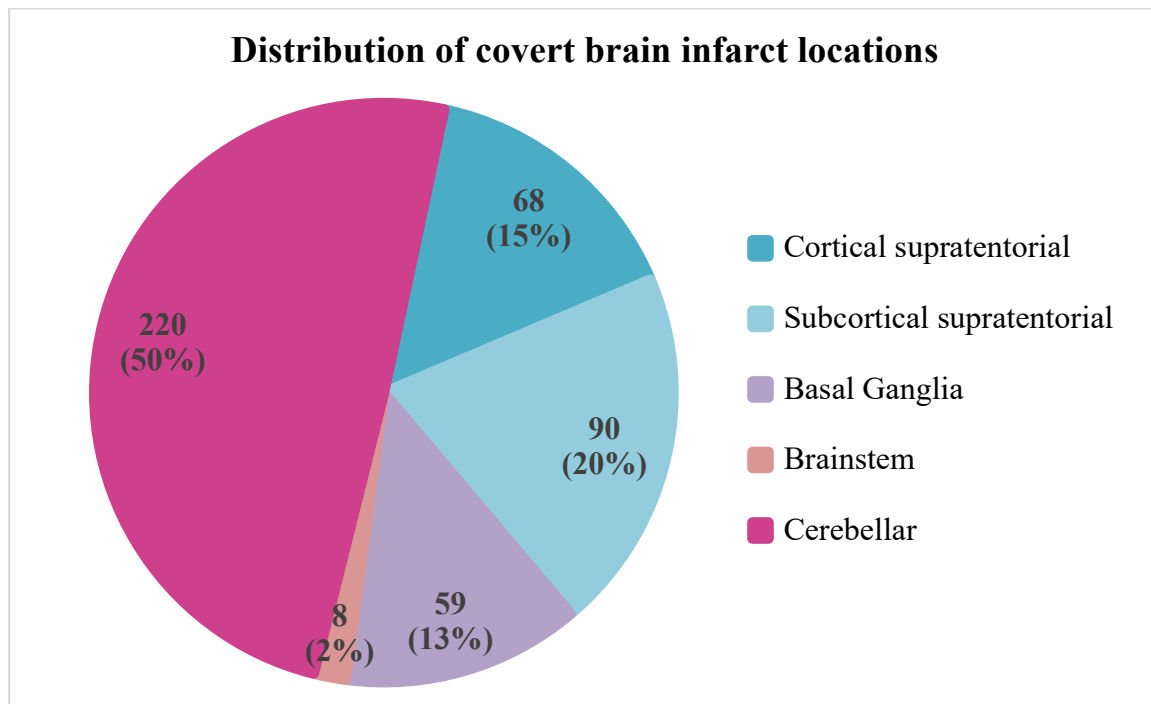


Figure 2. Distribution of CBI locations in number and percentage (%).

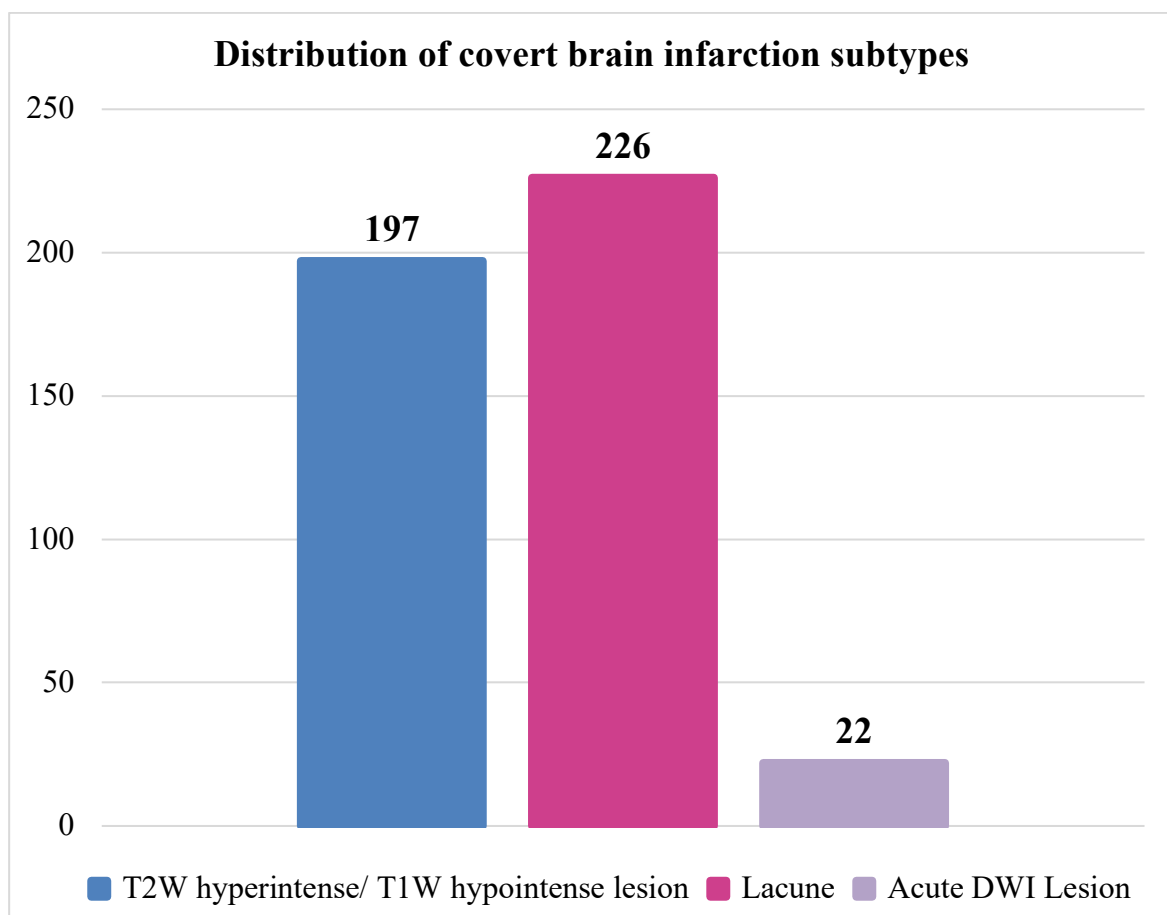


Figure 3. Distribution (in number) of CBIs according to their phenotypes on brain MRI. DWI : diffusion weighted imaging; T1W : T1-weighted imaging; T2W : T2-weighted imaging.

Figure 4 reports the univariate associations between each known and well-controlled cvRF and a radiological subtype of CBI (lacunar in panel A, T2W hyperintense/T1W hypointense in panel B and acute DWI in panel C). We also explored the association between the number of well-controlled cvRFs for each patient and the corresponding phenotypes.

We conducted a multivariate analysis using cvRFs significantly associated with lacunar-type CBI phenotype identified in univariate analysis. Lacunar phenotype, was associated with being male (odds ratio (OR) of 1.45, 95% CI 0.90 – 2.12, $p=0.006$) and HBP (OR: 1.53, 90% CI 1.03 – 2.28, $p = 0.03$).

In Figure 5 are presented univariate associations between each unbalanced cvRF (known or discovered during the baseline evaluation), and a radiological phenotype of CBI (lacunar in panel A, T2W hyperintense/T1W hypointense in panel B and acute DWI in panel C).

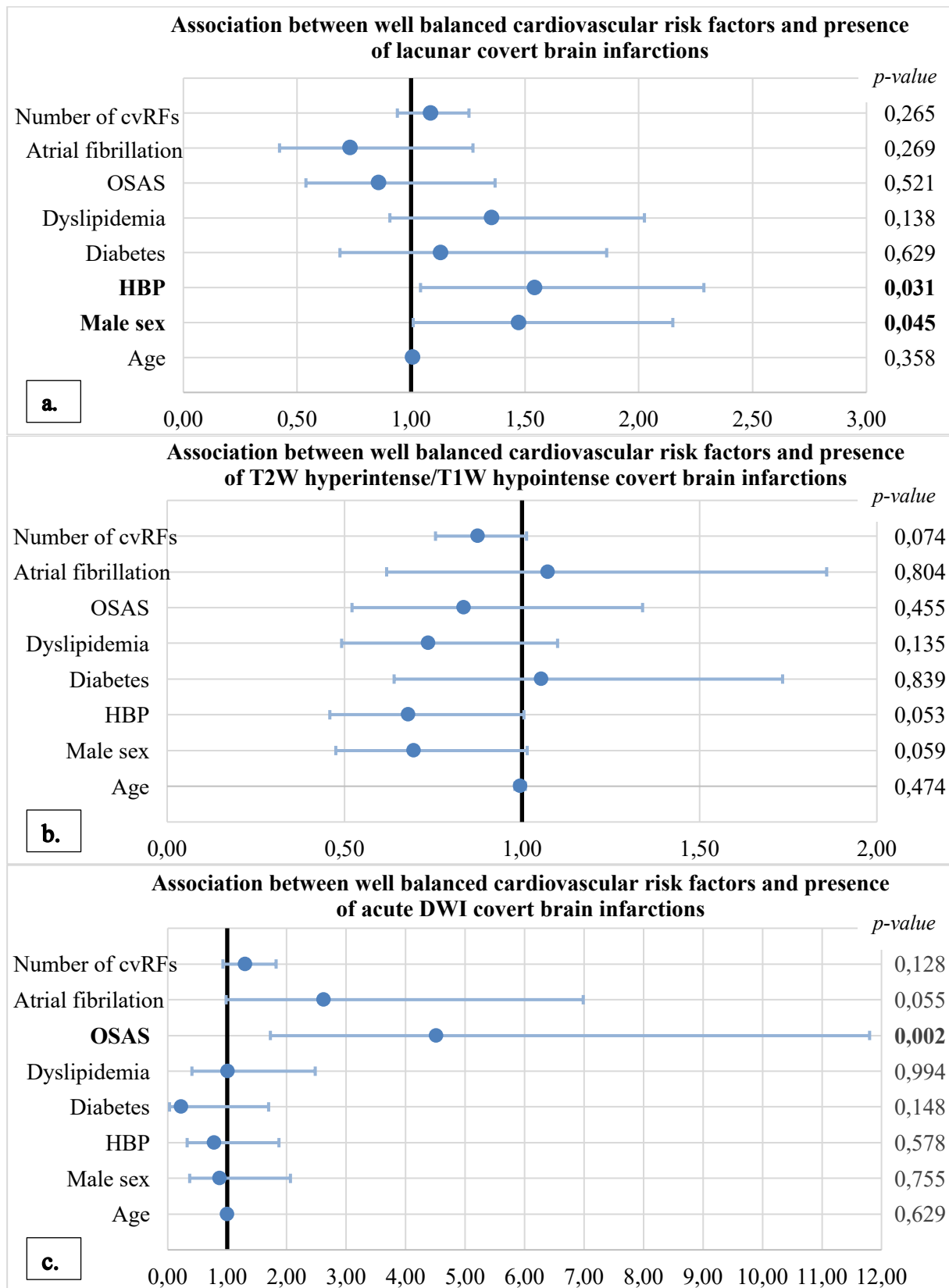


Figure 4. Odds ratio (OR) between subtypes of radiological phenotype of CBI and known and well balanced cvRFs in univariate analysis, $p\text{-value} < 0,1$. Bold indicates significant results with a p value $< 0,1$, 95% CI. On the left cardiovascular risk factors, on the right p value. The x-axis corresponds to OR. cvRF : cardiovascular risk factor; OSAS : obstructive sleep apnea syndrome; HBP : High blood pressure; DWI : diffusion weighted imaging; T1W : T1-weighted imaging; T2W : T2-weighted imaging.

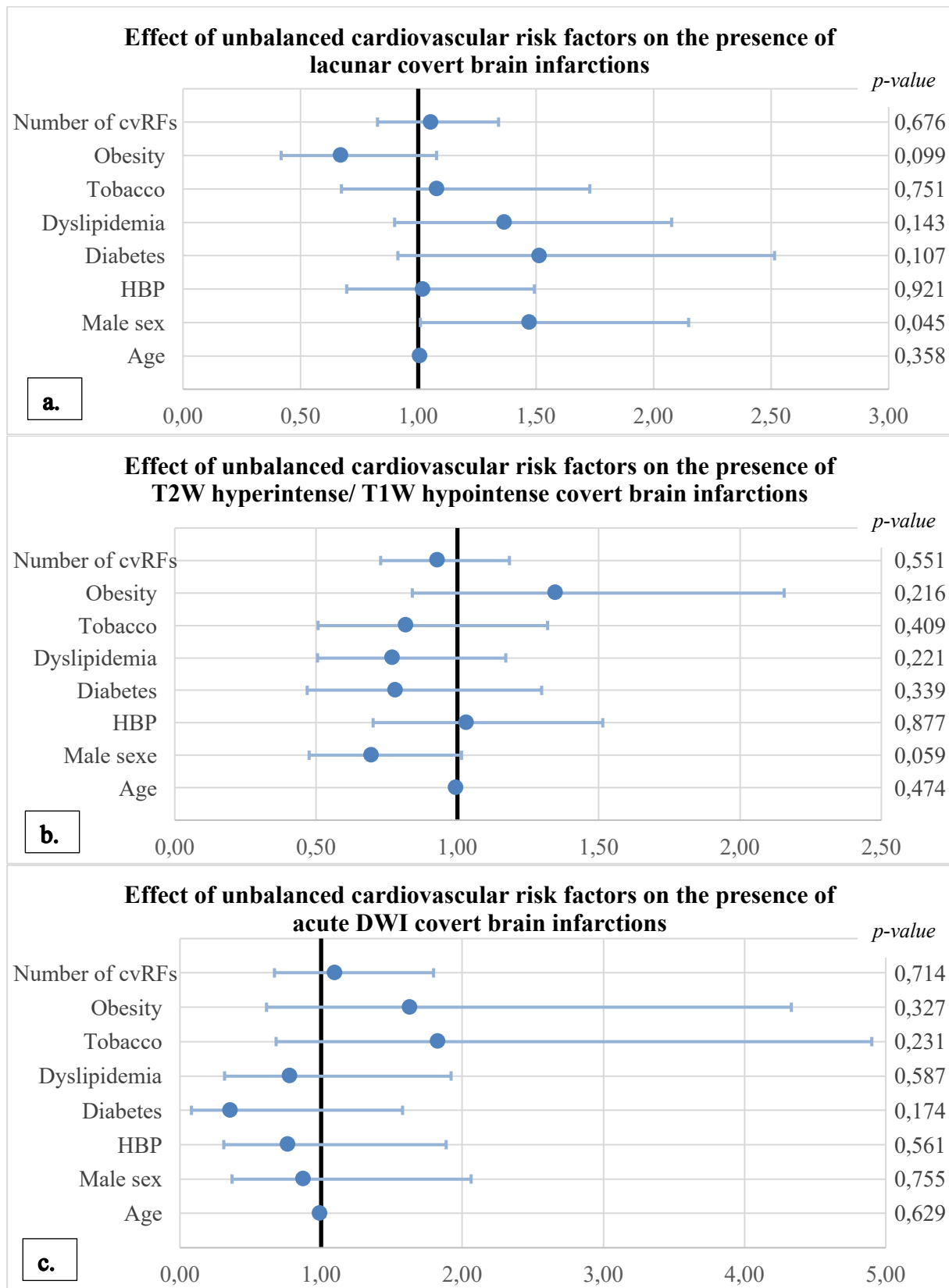


Figure 5. Odds ratio (OR) between subtypes of radiological phenotype of CBI and unbalanced cvRFs in univariate analysis, $p\text{-value} < 0.1$. Bold indicates significant results with a p value < 0.1 , 95% CI. On the left cardiovascular risk factors, on the right p value. The x-axis corresponds to OR. cvRF : cardiovascular risk factor; HBP : High blood pressure; DWI : diffusion weighted imaging; T1W : T1-weighted imaging; T2W : T2-weighted imaging.

Finally, we evaluated the univariate (Table 2) and multivariate (Table 3) correlations between the number of CBIs (ranging from 1 to 5 lesions) and each cvRF using Poisson regression.

	Risk factor	<i>p</i> value	Rate ratio	Lower CI	Upper CI
Number of CBI	Age	0,001	1,01	1,00	1,01
	Male sex	0,011	1,16	1,04	1,31
	HBP	0,000	1,38	1,22	1,57
	Diabetes	0,000	1,32	1,15	1,52
	Dyslipidemia	0,322	1,06	0,94	1,21
	OSAS	0,949	1,00	0,86	1,15
	AF	0,003	1,27	1,09	1,48
	More 1	0,003	1,35	1,11	1,65
	More 2	0,000	1,23	1,10	1,38
	More 3	0,000	1,23	1,10	1,38
	Number of cvRFs	0,000	1,08	1,04	1,13

Table 2. Rate ratio between number of CBIs for each patient and each cvRF in univariate analysis, p -value < 0,1, CI 95%. CI : confidence interval; HBP : high blood pressure; OSAS : obstructive sleep apnea syndrome ; AF : atrial fibrillation; cvRF : cardiovascular risk factor; “more” designates the number of cvRFs for one patient. Rate Ratio expressed by the use of the Poisson regression law.

	Risk factor	<i>p</i> value	Rate ratio	Lower CI	Upper CI
Number of CBI	Age	0,581	1,00	1,00	1,01
	Male sex	0,009	1,17	1,04	1,32
	HBP	0,000	1,33	1,15	1,53
	Diabetes	0,014	1,20	1,04	1,39
	AF	0,097	1,15	0,98	1,35

Table 3. Rate ratio between number CBIs for each patient and each cvRF in multivariate analysis, p -value < 0,1. CI 95%. CI : confidence interval; HBP : high blood pressure; AF : atrial fibrillation. Rate Ratio expressed by the use of the Poisson regression law.

4. Discussion

Our study primarily found that patients with CBI frequently show a cvRF profile that required a targeted management according to international guidelines.^{6,16} Over half of the patients had hypertension or known dyslipidemia. Furthermore, among known hypertensive patients, half had poorly controlled blood pressure. Additionally, more than two third of known diabetic patients had unbalanced HbA1c levels, and more than 60% of known dyslipidemic patients had LDL cholesterol levels above their target based on their cardiovascular profiles. Our results, also showed that a) only the lacunar-type radiological phenotype was associated with a specific cvRF (i.e., hypertension), and b) the severity of CBI (i.e., number of CBI) was associated to cvRFs presence and number. Overall, our study emphasizes the need for a dedicated consultation in order to optimize risk factor control for primary stroke prevention.

Our primary finding is that the cvRF profile of patients with CBI is poorly controlled. Furthermore, after an initial assessment, we identified new cvRFs in 40% of our patients. These results suggest that a specific, targeted assessment could be highly beneficial for optimizing cvRFs control. International guidelines from the AHA and ESO regarding CBI emphasize primary stroke prevention, even in the absence of high-level evidence.^{6,27,28}

The ESO recommendation, mainly based on the results of the SPRINT trial¹³, recommend lowering systolic blood pressure to 120 mmHg. Although this has been shown to reduce cardiovascular events (i.e. stroke) and white matter hyperintensities, CBIs were not a main outcome in the SPRINT study. Additionally, following the ESO expert consensus group, lipid-lowering and antidiabetic medications should be adjusted according to the patient's cardiovascular risk in primary prevention. More specifically, the use of statins in CBI among older adults may be considered even in the absence of other indications, though clinical efficacy remains to be fully confirmed.²⁹ In line with this statement, a recent systematic review suggested taking 40 mg/day of pravastatin for at least two years in patients over 60 years old could reduce the incidence of CBI.¹⁵ Future studies should aim to evaluate whether optimization of cvRF profile in patients with CBI can reduce the risk of future events or the progression of CBI. Specifically, one of the objectives of the SILENT study is to address this question. Hopefully, future solid results will address the current lack of specific protocol for management of CBI as documented in a recent survey (only 18% of the neurologists answered to have written institutional protocol).¹⁰

In our study, we conducted a detailed radiological evaluation of both the location and phenotype of CBI. Concerning the location, our descriptive analysis revealed that half of the lesions were cerebellar, 20% were subcortical supratentorial, and 15% were cortical supratentorial. These findings are in line with those of Vynckier et al., which also reported that CBIs in 574 patients with a history of symptomatic stroke were predominantly cerebellar (31%) and subcortical supratentorial (31%), followed by a cortical supratentorial involvement (24%).¹⁸

Additionally, we evaluated the association between a specific cardiovascular profile and the lesional phenotype observed on brain MRI to guide the etiological assessment. This approach would aimed to reduce the number of instrumental examinations while improving the effectiveness of the etiological work-up. We identified three distinct CBI phenotypes on brain MRI, based on both the STRIVE 2 neuroimaging recommendations on cerebral small vessel disease¹⁹ and a previous radiological classification¹⁸ for CBI: a) lacunar (cavitatory) lesions, b) T2W hyperintense/T1W hypointense lesions which indicate either combined or non-combined involvement of white and gray matter, and c) acute DWI positive lesions.

The lacunar or cavitatory phenotype, first described by Fischer in 1965,³⁰ was initially estimated to have a prevalence of 90% in CBI based on computed tomography (CT) scans. However, MRI has since proven to be more sensitive than CT scans for detecting other subtypes. Currently, the prevalence of lacunes among CBIs is estimated to be between 70% and 85%.⁵ In our cohort, lacunes accounted for 51% of the CBIs. It is now recognized that a portion of the pathogenicity of CBIs, particularly the lacunar subtype, is related to hypertensive small-vessel disease. Our analyses, both univariate and multivariate, confirmed a significant association between hypertension and lacunes, with an OR of 1.53 (95% CI 1.03 – 2.28).

CBIs affecting the white and/or gray matter exhibit a heterogeneous prevalence in studies, with estimates ranging from 20% to 50%.⁵ Modifiable cvRFs that have previously been associated with this radiological phenotype include atrial fibrillation and hypertension.¹⁷ However, high-level evidence supporting these associations remains limited. In our cohort, we estimated that this specific radiological phenotype account for 44% of all CBIs and we did not find a significant association with one specific cvRF. The radiological and etiological evaluation of T2W hyperintense/T1W hypointense lesion subtype can be challenging due to the presence of several differential diagnoses, including MS, trauma, radiation effects, and drug toxicity. Consequently, its ischemic origin may be ascertained with more difficulty compared to the other subtypes. The longitudinal SILENT results will hopefully help better characterize causes of this common CBI phenotype.

The incidence of DWI-positive lesions in our study, representing 5% of CBIs, aligns with the 5-10% prevalence reported in the literature.⁵ In part due to the small sample size, no significant association with modifiable cvRFs was identified in our cohort. While cortical DWI positive lesions suggest an embolic origin, distinguishing between cardioembolic and atheroembolic mechanisms remains difficult without further diagnostic testing. Additionally, small subcortical DWI-positive lesions may indicate small vessel disease (as per STRIVE criteria). These factors could explain the lack of a clear cvRF profile for DWI-positive lesions in CBI.

Finally, we aimed to evaluate whether CBI burden (i.e., the number of CBIs) is associated with the cvRF profile (i.e., type of cvRF) and severity (i.e., number of cvRFs). Our results showed that among modifiable cvRFs, hypertension and diabetes were independently associated with a greater CBI burden. Furthermore, having multiple cvRFs (at least two) was also associated with an increased number of CBIs. This confirms the association between cvRFs and CBI burden. In the SILENT longitudinal study, we will specifically evaluate whether optimized cvRF control can reduce CBI progression (i.e., the number of incident CBIs in the two-year follow-up scan).

Several limitations need to be taken into account in our study. First, we focused specifically on the cvRFs associated with CBIs without evaluated the etiology underlying CBIs. In this perspective, the primary endpoint of the two-year longitudinal SILENT study will be the yield of the etiological work-up conducted for CBIs within the cohort.

There is a potential diagnostic bias because brain MRI were performed on different machines (university hospital, private clinic, non-university hospital). Nevertheless, all images were reviewed by the same neuroradiologist and the vascular neurology team. All scans included at least DWI, T1W and T2W sequences. Moreover, the target population was large and drawn from both hospital and non-hospital settings, the study reflects current imaging practices.

The risk of CBI misdiagnosis remains, particularly for the T2W hyperintensity/T1W hypointensity phenotype. However, the two-year follow-up brain MRI in the SILENT cohort will allow for the identification and analysis of any potential radiological diagnostic errors.

Single measurement might be insufficient for determining blood pressure control. However, for obviate to this limitation when available the diagnosis of HBP was done using additional assessments, including ambulatory blood pressure monitoring, 24-hour holter monitoring, or a secondary measurement at the regular pharmacy.

5. Conclusion

Our study highlight that patients with CBI frequently show a cvRFs profile that required a specific targeted management. Our results also found that the severity of CBIs was associated to cvRFs presence and number. Overall, our study emphasize the need for a dedicated consultation in order to optimize risk factor control for primary stroke prevention.

Nevertheless, future studies should aim to evaluate whether optimization of cvRF profile in patients with CBIs can reduce the risk of future events or the progression of CBIs. Specifically, one of the objectives of the SILENT study is to address this question. Hopefully, future solid results will address the current lack of specific protocol for management of CBI.

6. Conflicts of interest

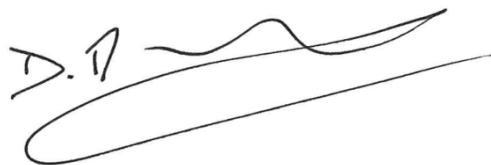
No conflicts of interest to declare

Bibliography :

1. Chabriat H. Covert Brain Infarcts: Look at Extra and Intracranial Vessels. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):2–3.
2. Kim DY, Han SG, Jeong HG, Lee KJ, Kim BJ, Han MK, et al. Covert Brain Infarction as a Risk Factor for Stroke Recurrence in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2023 Jan;54(1):87–95.
3. Durrani R, Hill MD, Smith EE. Preventing Covert Brain Infarct-Related Cognitive Impairment and Dementia. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2020 Jul;47(4):456–63.
4. Kent DM, Leung LY, Zhou Y, Luetmer PH, Kallmes DF, Nelson J, et al. Association of Silent Cerebrovascular Disease Identified Using Natural Language Processing and Future Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1313–21.
5. Meinel TR, Kaesmacher J, Roten L, Fischer U. Covert Brain Infarction: Towards Precision Medicine in Research, Diagnosis, and Therapy for a Silent Pandemic. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2597–606.
6. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):e44–71.
7. Dobbie S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):81.
8. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):719–25.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344–418.
10. Meinel TR, Triulzi CB, Kaesmacher J, Mujanovic A, Pasi M, Leung LY, et al. Management of covert brain infarction survey: A call to care for and trial this neglected population. *Eur Stroke J*. 2023 Dec;8(4):1079–88.
11. Balderston JR, Brown CK, Feeser VR, Gertz ZM. Covert Brain Infarction in Emergency Department Patients: Prevalence, Clinical Correlates, and Treatment Opportunities. *Ann Emerg Med*. 2022 Mar 1;79(3):265–9.
12. Leung LY, Bartz TM, Rice K, Floyd J, Psaty B, Gutierrez J, et al. Blood pressure and heart rate measures associated with increased risk of covert brain infarction and worsening leukoaraiosis in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Aug;37(8):1579–86.
13. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
14. Ikeme JC, Pergola PE, Scherzer R, Shlipak MG, Catanese L, McClure LA, et al. Cerebral White Matter Hyperintensities, Kidney Function Decline, and Recurrent Stroke After Intensive Blood Pressure Lowering: Results From the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Trial. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan 26;8(3):e010091.
15. Katsanos AH, Lioutas VA, Charidimou A, Catanese L, Ng KKH, Perera K, et al. Statin treatment and accrual of covert cerebral ischaemia on neuroimaging: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1023–7.
16. Wardlaw JM, Dobbie S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII.
17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al.

- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
18. Vynckier J, Kaesmacher J, Wardlaw JM, Roten L, Beyeler M, Belachew NF, et al. Phenotypes of Chronic Covert Brain Infarction in Patients With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):558–68.
 19. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging Spectra of Silent Brain Infarction. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3461–71.
 20. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, De Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602–18.
 21. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611–9.
 22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
 23. Virani SS, Smith SC, Stone NJ, Grundy SM. Secondary Prevention for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Comparing Recent US and European Guidelines on Dyslipidemia. *Circulation*. 2020 Apr 7;141(14):1121–3.
 24. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
 25. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
 26. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e563–95.
 27. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364–467.
 28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
 29. Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII.
 30. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):841.

Vu, le Directeur de Thèse
Professeur Marco PASI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Pasi', followed by a long, sweeping horizontal line that extends to the right.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DESMARETS - GILBERT DE VAUTIBAUT Alice

65 pages – 3 tableaux – 9 figures – 5 annexes

Introduction

Les infarctus cérébraux silencieux (ICS) sont associés aux facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV). Nous avons étudié chez des patients atteints d'ICS : a) le contrôle des FDRCV et les modifications thérapeutiques, b) l'association entre le nombre et le phénotype radiologique des sous-type d'ICS et le contrôle des FDRCV.

Méthode

La cohorte prospective bi-centrique franco-suisse SILENT (NCT05685069) inclut des patients sans antécédent d'AVC symptomatique après la découverte fortuite d'ICS lors d'IRM cérébrales de routine.

Résultats et discussion

Nous avons inclus 231 patients d'âge moyen de 65 ans, pour un total de 445 ICS (1 à 5 ICS par patient). Chez 128 patients hypertendus connus, 54 % n'étaient pas contrôlés, de même que 70% des 32 patients diabétiques et 63% des 118 patients dyslipidémiques. Une modification thérapeutique est observée chez 144 patients (62%): 107 (46%) par ajout d'un antiagrégant plaquettaire, 69 (30%) par une statine. La majorité des ICS étaient des lacunes. L'hypertension artérielle (HTA) était un facteur de risque d'ICS lacunaire en analyse multivariée avec un odds ratio de 1.53 (95% IC, 1.03–2.28). Le sexe masculin, l'HTA et le diabète montraient une association significative avec le nombre d'ICS par patient avec des rates ratios (RR) de 1.17 (95% IC, 1.04-1.32), 1.33 (95% IC, 1.15-1.53) et 1.20 (95% IC, 1.04-1.39) respectivement. Le nombre de FDRCV d'un patient était significativement associé au nombre d'ICS visualisés à l'IRM cérébrale, RR 1.08 (95% IC, 1.04-1.13).

Conclusion

Nos résultats soulignent l'importance d'un bilan étiologique dédié pour évaluer le contrôle des FDRCV chez les patients avec des ICS.

Mots clés : *Infarctus cérébraux silencieux (ICS) – Facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV) – Cohorte SILENT – Lacunes – Hypertension artérielle – IRM cérébrale – Antiagrégant plaquettaire – Statine*

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA

Directeur de thèse : Professeur Marco PASI

Membres du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Professeur Laurent FAUCHIER

Docteur Marie GAUDRON

Date de soutenance : 22 octobre 2024