

## Environnement et accidents vasculaires cérébraux

### Impact de la pollution atmosphérique et des conditions météorologiques

Éléments de synthèse – Mohamed Laaidi, UVSQ

Les accidents vasculaires cérébraux ou AVC posent un problème important de santé publique que l'on peut résumer par la triade : fréquence, gravité, coût (Bonita, 1992 ; Bonita *et al.*, 1994 ; Warlow, 2003). Ils sont définis par la survenue d'une lésion cérébrale (ischémique ou hémorragique) causée par une lésion vasculaire (artères ou veines) qui se manifeste le plus souvent par la perte brutale d'une ou plusieurs fonctions cérébrales (motricité, sensibilité, langage, vision, équilibre). Il en existe 2 grands types : les infarctus cérébraux représentent 75% des AVC et les hémorragies intracérébrales en représentent 20% (Amarenco, 1998).

Chaque année, 150 000 personnes sont victimes d'un AVC en France, ce qui correspond à la même incidence que celle de l'infarctus du myocarde (Giroud *et al.* 1989 ; Lemesle *et al.*, 1999).

Les facteurs de risque individuels de survenue d'un AVC sont bien identifiés et on distingue les facteurs de risque non modifiables : l'âge et le sexe masculin, et ceux qui sont modifiables : l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool (Sacco, 1997 ; Sacco, 2001). Les facteurs "précipitants", c'est-à-dire contribuant à la survenue d'un AVC un jour donné chez des patients ayant des facteurs de risque vasculaire, commencent à être identifiés, et des études mettent en évidence le rôle potentiel des facteurs environnementaux (Zeller, 2006a ; Zeller, 2006b) tels que les conditions météorologiques, la pollution de l'air ou les épidémies virales.

#### Définition des AVC

L'AVC est défini selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization, 1971). Les données cliniques et les critères scannographiques sont utilisés de manière prospective pour classer les patients d'après leur type d'accident (Fisher, 1982 ; Giroud *et al.*, 1991 ; Lemesle *et al.*, 1999 ; El Chami *et al.*, 2000).

#### 1. AVC de type hémorragique

Le diagnostic d'accident hémorragique cérébral (AHC) est retenu en présence d'une hyperdensité spontanée intraparenchymateuse, tandis que l'hémorragie méningée (HM) se définit comme une hyperdensité sous-arachnoïdienne.

#### 2. AVC de type ischémique

Le diagnostic d'Accident Ischémique Cérébral (AIC) est porté lorsque le scanner cérébral est normal précocement ou lorsqu'il révèle au-delà de 24 heures une hypodensité dessinant un territoire vasculaire artériel. A la phase précoce (quelques heures), les signes d'ischémie sur le territoire de l'artère cérébrale moyenne sont un effacement des limites du noyau lenticulaire, un effacement des sillons, une absence de visibilité du ruban insulaire et une perte de la différenciation entre substance blanche et substance grise. A la phase d'état (le plus souvent après 1 ou 2 jours), le scanner cérébral montre une hypodensité s'étendant sur l'ensemble du territoire de l'infarctus. La proportion d'AIC ainsi retrouvée dans les études de population représente 80 à 90 % de tous les AVC (Giroud *et al.*, 1991).

L'origine athérombotique de l'AIC est retenue lorsque sont présents un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, athérome des artères cérébrales visible sur le Doppler cervical). Elle permet de distinguer les AIC lacunaires et les Infarctus cérébraux :

- Le diagnostic d'AIC lacunaire, encore appelé AIC athérombotique des petites artères (IAPA), est évoqué en cas de déficit hémicorporel, proportionnel sensitif ou moteur pur, d'un syndrome de main malhabile ou d'une hémiparésie ataxique (Fisher, 1982) avec le plus souvent sur le scanner cérébral des lacunes des noyaux gris centraux, mais aussi dans n'importe quelle région sous-corticale.
- les Infarctus Cérébraux (IC) se subdivisent en deux catégories :
  - Les AIC cardioemboliques, dont le diagnostic repose sur la brutalité de l'installation du déficit neurologique, sur la topographie de l'AIC en dehors des territoires touchés par l'athérome et sur l'existence d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire avec ou sans valvulopathie et avec ou sans thrombus intra-cavitaire.
  - Les AIC athérombotiques des grosses artères (IAGA), dont le diagnostic repose sur l'existence d'une sténose supérieure à 50% ou d'une occlusion extra ou intracrânienne confirmée par échographie-doppler.

## **Contexte saisonnier des AVC**

La littérature scientifique fait état de plusieurs études sur la saisonnalité des AVC, mais les résultats ont été très divergents : tantôt une saisonnalité a été découverte (McDowell *et al.*, 1970 ; Ramirez-Lassepas *et al.*, 1980 ; Suzuki *et al.*, 1987 ; Giroud *et al.*, 1989 ; Douglas *et al.*, 1990 ; Pasqualetti *et al.*, 1990 ; Chyatte *et al.*, 1994 ; Gallerani *et al.*, 1994 ; Vinall *et al.*, 1994 ; Langmayr *et al.*, 1995), tantôt la distribution des AVC au fil des mois est ressortie comme aléatoire (Kelly-Hayes *et al.*, 1995 ; Schievink *et al.*, 1995 ; Rothwell *et al.*, 1996). De plus, lorsqu'une composante saisonnière a été identifiée, l'incidence maximale a été retrouvée selon les cas en automne, en hiver ou au printemps. Ces résultats assez hétérogènes peuvent s'expliquer par le fait que les études ont adopté des démarches différentes, prospectives ou rétrospectives, que les cohortes étaient parfois de petite taille et que les séries analysées ne s'intéressaient qu'à des périodes trop courtes (Edwards, 1961 ; Brocklebank et Dickey, 1986 ; Wei, 1990 ; Ricci *et al.*, 1992 ; Lejeune *et al.*, 1994 ; Fuller, 1996). Certains travaux ne concernent d'ailleurs que les hémorragies cérébrales (Lejeune *et al.*, 1994) qui représentent seulement 10 à 15% de l'ensemble des AVC, ou ne distinguent pas les différents sous-types d'AVC (Alter *et al.*, 1970 ; Haberman *et al.*, 1981 ; Suzuki *et al.*, 1987 ; Douglas *et al.*, 1990). Enfin la plupart des données proviennent uniquement d'investigations hospitalières, qui ne sont jamais représentatives de l'ensemble d'une population pour une région donnée.

Une étude réalisée sur le registre des AVC de Dijon a permis de mettre en évidence une influence des conditions météorologiques sur les AVC à partir de la date de survenue, et non de la date d'hospitalisation moins représentative des conditions météorologiques ayant prévalu au moment de l'AVC. Cette étude a montré une baisse estivale assez nette, quel que soit le sous-type d'AVC considéré, un léger minimum secondaire en hiver (février ou mars selon le sous-type considéré), et une incidence plus forte aux saisons intermédiaires, en particulier en automne, octobre étant pour la plupart des sous-type le mois le plus forte survenue (Laaidi *et al.*, 2004).

## **Influence de la pollution atmosphérique et des conditions météorologiques sur la survenue des AVC**

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence les risques sanitaires liés à l'exposition à des niveaux de pollution atmosphérique couramment observés (Schwartz, 1991/92 ; Utell *et al.*, 1993 ; Schenker, 1993 ; Dockery et Pope, 1994 ; Schwartz, 1994 ; Pope et Dockery, 1995 ; Bates, 1996 ; Thurston, 1996 ; American Thoracic Society, 1996). Ces risques sont bien mis en évidence, même pour des niveaux de pollution faibles, et pour les effets sanitaires à court terme telle que la mortalité prématurée, la mortalité et la morbidité respiratoire (asthme, bronchite chronique) (Filleul *et al.*, 2001 ; Desqueyroux *et al.*, 2002 ; Spix *et al.*, 1998) ou cardio-vasculaire (Brooks, 2004 ; Poloniecki *et al.*, 1997 ; Pope *et al.*, 2004 ; Pope *et al.*, 2002 ; Samet *et al.*, 2000 ; Dockery, 2001 ; Royer, 2003).

Les données sur les relations entre AVC et pollution sont plus récentes et relativement peu nombreuses. Ainsi, à partir d'une analyse de séries temporelles sur 19 000 AVC survenus de 1991 à 1997 à Séoul et prenant en compte certains facteurs de confusion potentiels (tendance, jour de la semaine, conditions météorologiques), Hong *et al.*, (2002a) ont trouvé un excès de risque significatif de mortalité pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques lors d'une exposition à la pollution atmosphérique. Dans une autre publication (Hong *et al.*, 2002b) ces mêmes auteurs ont rapporté des risques liés à l'ensemble des polluants, mais plus importants pour les femmes et pour les sujets les plus âgés lors d'une exposition au PM<sub>10</sub>.

Une étude effectuée à Shanghai a montré également une augmentation significative des risques relatifs d'AVC pour les PM<sub>10</sub> et le NO<sub>2</sub>, évoquant même une relation de type dose-réponse (Haidong *et al.*, 2003).

Une étude à Taiwan a rapporté les résultats de l'examen de 23 179 AVC (Shang-Shyue *et al.*, 2003). Les auteurs ont uniquement pris en compte les températures supérieures ou inférieures à 20°C comme facteur de confusion, et ont trouvé des risques relatifs significatifs pour les AVC hémorragiques et ischémiques lors d'une exposition aux PM<sub>10</sub> et au NO<sub>2</sub>.

Une étude britannique de type écologique géographique (Maheswaran et Elliott, 2003) portant sur 190 000 sujets décédés d'un AVC a étudié le lien avec le lieu d'habitation, en prenant en compte certains facteurs de confusion. Elle a ainsi mis en évidence que le fait d'habiter près d'une route où le trafic est important augmenterait le risque de mourir par AVC de 4 à 5%.

Une étude française récente fondée sur un registre en population générale (Dijon) a étudié le lien entre la date de survenue de l'AVC et différents polluants atmosphériques (SO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub>). Une association a été trouvée chez les hommes entre le taux d'ozone et la survenue d'un AVC ischémique (OR=1,13 ; 95%IC 1,05-1,22) (Henrotin *et al.*, 2007). L'association entre pollution et AVC était plus forte chez les hommes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, dyslipidémie, hypertension).

Les risques relatifs relevés dans ces études sont faibles mais sur des effectifs particulièrement importants et des méthodologiques adéquates. Cependant, la possibilité de biais écologique des études écologiques et la maîtrise des facteurs de confusion nécessitent, avec des risques relatifs faibles, de pouvoir confirmer les résultats sur différents secteurs géographiques et d'autres conditions météorologiques.

Une synthèse de la littérature réalisée en 2006 (Zeller *et al.*, 2006a) a montré que les données récentes convergent pour suggérer un effet de la pollution atmosphérique sur le risque d'événements athérombotiques aigus d'origine cardiaque ou cérébrale (AVC). Ces études, réalisées dans de grandes agglomérations nord-américaines, asiatiques ou plus rarement européennes, ont le plus souvent incriminé les particules fines et les oxydes d'azote, mais également l'ozone.

En ce qui concerne les conditions météorologiques, elles peuvent à la fois intervenir dans la majoration des niveaux de pollution et être en elles-mêmes source de problèmes de santé (InVS, 2004 ; Basu et Samet, 2002 ; Hajat *et al.*, 2002).

Ainsi les niveaux de pollution atmosphérique urbains suivent les variations temporelles de la température (production d'ozone sous l'effet des rayonnements UV). Mais les conditions météorologiques peuvent influencer en elles-mêmes la santé, comme cela a été le cas lors de la vague exceptionnelle de forte chaleur d'août 2003. En effet, le rapport de l'InVS évoque que si les fortes chaleurs et le fort ensoleillement ont été à l'origine d'une majoration des niveaux de pollution, il semble que les excès de mortalité observés les plus importants aient été liés dans leur quasi-totalité à l'effet propre de la chaleur. Les principales causes de décès pendant cette période ont été les pathologies cardiovasculaires et respiratoires (InVS, 2004).

En ce qui concerne les AVC proprement dits, les études divergent quant aux facteurs météorologiques les plus influents. Ainsi Gill *et al.* (1988) ont mis en évidence le rôle du pouvoir réfrigérant de l'air sur les infarctus cérébraux, sur les hémorragies méningées sur et les AVC mal définis. Une étude réalisée en Hongrie à l'hôpital de Budapest (Bartholy et Keller, 1986) a montré qu'une forte amplitude thermique journalière était régulièrement associée à une forte occurrence d'AVC, d'autres paramètres pouvant également jouer un rôle comme la pression atmosphérique, la couverture nuageuse ou les fortes activités cycloniques.

L'étude dijonnaise (Laaidi, *et al.*, 2004) n'a retrouvé aucune corrélation entre les paramètres météorologiques et les AVC hémorragiques, mais pour tous les autres sous-types les corrélations étaient négatives avec les températures minimales et maximales et leur amplitude journalière.

Ohwaki *et al.* (2004) ont travaillé sur l'occurrence des hémorragies intracérébrales hypertensives sévères à partir d'une population de 138 patients hospitalisés. Les auteurs soulignent l'importance de travailler sur des données météorologiques quotidiennes, un pas de temps plus large ne permettant pas de déterminer si les conditions météorologiques jouent ou non un rôle dans le déclenchement de la pathologie. En comparant les jours avec et les jours sans hémorragies intracérébrales, ils ont pu montrer l'influence des basses températures du jour et d'une diminution de la température par rapport au jour précédent. L'originalité de leur étude a consisté à prendre en compte également le lieu de résidence et le type d'activité des patients, mais ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre les différentes catégories de patients, quel que soit le paramètre météorologique considéré.

### **Comment la physiologie des AVC peut-elle expliquer l'influence de la météorologie sur la survenue de cette pathologie ?**

D'un point de vue physiopathologique, les conditions météorologiques peuvent induire certains mécanismes d'AVC par l'intermédiaire de phénomènes hémostatiques : ainsi on constate une augmentation de la fibrinolyse physiologique, de l'agrégation plaquettaire, de la viscosité sanguine (Thavaraj *et al.*, 1992) et du facteur de coagulation VII en saison froide (Bull *et al.*, 1979 ; Capon *et al.*, 1992 ; Lejeune *et al.*, 1994). Par ailleurs les basses températures peuvent aggraver l'hypertension artérielle (Brennan *et al.*, 1982 ; Fregly *et al.*, 1993) par l'intermédiaire des catécholamines et des hormones thyroïdiennes (Hater *et al.*, 1982), et par suite augmenter l'incidence des AVC.

En ce qui concerne les polluants, en particulier les particules fines et l'ozone, ils entraînent un stress oxydatif et une réaction inflammatoire aiguë au niveau de l'épithélium bronchique (Kelly, 2003). Ce stress oxydatif est reconnu comme un activateur de certains facteurs de transcription du signal, qui régulent, au niveau intracellulaire, l'expression de gènes codant pour certaines cytokines pro-inflammatoires. Ces effets sont associés à une augmentation des taux circulants de plaquettes, de fibrinogène et de cellules inflammatoires (Zeller, 2006b). Cette réponse aiguë systémique induirait ensuite chez les patients ayant des plaques d'athérome un risque accru de thrombose et de rupture ou d'érosion de la plaque. À plus long terme, les polluants entraîneraient un état inflammatoire systémique conduisant à l'activation plaquettaire, à l'altération des fonctions vasculaires et à une accélération du processus d'athérosclérose (Brook, 2004).

Une étude a également montré une augmentation de la viscosité du sang, significativement associée chez les femmes aux taux ambiants de CO pendant un épisode de forte pollution (Peters *et al.*, 1997).

Par ailleurs, certains groupes semblent plus particulièrement à risque, en particulier les personnes âgées mais également les fumeurs et les diabétiques (Zeller, 2006b).

### **Conclusion**

Ces différentes études montrent l'influence de la pollution, des conditions météorologiques ou des deux facteurs associés sur les pathologies d'origine cérébrovasculaires, avec pour les polluants une prédominance des particules fines et ultrafines et pour les aspects

météorologiques un impact du froid et en particulier des fortes amplitudes jour/nuit. La question reste posée de savoir si le rôle suspecté de la pollution sur la survenue d'un indicateur de santé est dû à un effet favorisant (majoration du risque dans un contexte météorologique donné), à un effet de confusion ou à un effet indépendant du contexte météorologique (InVS, 2004).

D'autres facteurs que les conditions météorologiques et les niveaux de pollution peuvent être source d'une variation saisonnière, en particulier l'alimentation : certains auteurs évoquent le rôle protecteur d'une alimentation plus riche en vitamine C durant la belle saison (Yokoyama, 2000), les variations saisonnières d'alimentation pouvant donc être des sources de biais. L'augmentation des infections en saison froide est également décrite comme pouvant être un facteur de risque des accidents des accidents cérébrovasculaires ischémiques (Grau *et al.*, 1995).

Les études sur le rôle des facteurs environnementaux (pollution et conditions météorologiques) vont dans le sens d'un lien avec les pathologies athéromotiques, AVC mais aussi pathologies cardiaques, et doivent être développées, en particulier dans le contexte français, pour préciser la nature des liens, en particulier avec les conditions météorologiques et certains polluants dont les mécanismes sont moins bien connus comme l'ozone ou le monoxyde de carbone. Elles doivent s'intégrer dans une perspective de santé publique, les pathologies athéromotiques représentant la première cause de mortalité en France.

## Références bibliographiques

1. Alter M, Christoferson L, Resch J, Myers G, Ford J. Cerebrovascular disease: frequency and population selectivity in an upper Midwestern community. *Stroke*. 1970;1:454-465.
2. Amarenco P. Cerebrovascular stroke: Epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis, course, treatment. *Rev Prat*. 1998;48:1939-1952
3. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *American Journal of Respiratory and critical Care Medicine*. 1996;153:3-50.
4. Bartholy J, Keller L. Meteorological aspects of acute cerebrovascular diseases. *J Hungar Meteorol Serv*, 1986;90:350-358.
5. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology Rev*. 2002;24:190-202.
6. Bates DV, Particulate air pollution. *Thorax*. 1996;51:S3-S8
7. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-344.
8. Bonita R, Beaglehole R, Asplund K. The worldwide problem of stroke. *Curr Opin Neurol*. 1994;7:5-10.
9. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variations in arterial blood pressure. *Br Med J*, 1982;285:919-924.
10. Brocklebank JC, Dickey DA. *SAS system for forecasting time series*. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1986.
11. Brooks RD, Air pollution and Cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2655-2671.
12. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M *et al.* Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:2655-71.

13. Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, Meade TW, Morton J, North WRS, Stirling Y. Relationship of air temperature to various chemical, haematological and haemostatic variables. *J Clin Pathol*. 1979;32:16-20.
14. Capon A, Demeurisse G, Zheng L. Seasonal variation of cerebral haemorrhage in 236 consecutive cases in Brussels. *Stroke*, 1992;23:24-27.
15. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM. Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg*, 1994;81:525-530.
16. Desqueyroux H.,Pujet JC,Prosper M. *et al.* Short terme effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Res*. 2002;89:29-37.
17. Dockery DW, Epidemiologie evidence of cardio-vasculaire effects of partiucle air pollution. *Environ Health Perspect*. 2001;109(suppl 4)483-486.
18. Dockery DW, Pope III CA. Acute respiratory effects of particule air pollution. *Annual Review Public Health*. 1994;15:107-132.
19. Douglas AS, Russell D, Allan TM. Seasonal, regional and secular variations of cardiovascular and cerebrovascular mortality in New Zealand. *Aust N Z J Med*, 1990;20:669-676.
20. Edwards JH. The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann Hum Genet*, 1961;25:83-87.
21. El Chami B, Milan C, Giroud M, Sautreaux JL, Faivre J. Intracerebral hemorrhage survival: French register data. *Neurol Res*, 2000;22:791-796.
22. Filleul L.,Zeghnoun A.,Declercq C *et al.* Short terme relationships between urban atmosphérique pollution and respiratory mortality:times series studies. *Rev Mal Respir*. 2001;18:387-395.
23. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts. A review. *Neurology*, 1982;32:871-876.
24. Fregly MJ, Brummermann M. Effect of chronic exposure to cold on vascular responsiveness to phenylephrine and angiotensin II. *Pharmacology*, 1993;47:237-243.
25. Fuller WA. Introduction to statistical time series. *John Wiley & Sons*, New York.1996.
26. Gallerani M, Trappella G, Manfredini R, Pasin M, Napolitano M, Migliore A. Acute intracerebral haemorrhage: circadian and circannual patterns of onset. *Acta Neurol Scand*, 1994;89:280-286
27. Gill JS, Davies P, Gill SK, Beevers DG. Wind-chill and the seasonal variation of cerebrovascular disease. *J Clin Epidemiol*, 1988;41:225-230.
28. Giroud M, Beuriat P, Vion P, D'Athis PH, Dusserre L, Dumas R. Stroke in a french prospective population study. *Neuroepidemiology*. 1989;8:97-104
29. Giroud M, Milan C, Beuriat P, Gras P, Essayat E, Arveux P, Dumas R. Incidence and survival rates during a two year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunas and transient ischæmic attacks: the stroke register of Dijon, 1985-89. *Int J Epidemiol*, 1991;20:892-899.
30. Grau AJ, Buggle F, Heindl S *et al.* Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*, 1995;26:373-379.
31. Haberman S, Capildeo R, Rose FC. The seasonal variation in mortality from cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*, 1981;52:25-36.
32. Haidong K, Jian J, Bingheng C, Acute stroke mortality and air pollution: new evidence from shangai, china. *J Occup Health*, 2003;45:321-323.
33. Hajat S, Kovats RS, Atkinson RW, *et al.*, Impact of hot temperature on death in London : a time series approach. *J Epidemiolo Community Health*. 2002.

34. Hater T, Ogihara T, Maruyama A, Mikami H, Nakamaru T, Kumahara Y, Nugent CA. The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 1982;A4:341-354.
35. Henrotin JB, Besancenot JP, Bejot Y., et al. Short-term effects of ozone air pollution on ischaemic stroke occurrence: A case-crossover analysis from a 10-year population-based study in dijon, france. *Occup Environ Med*. 2007;64:439-445.
36. Hong YC, Lee JT, Kim et al, Air pollution, a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke*, 2002a;33:2165-2169.
37. Hong YC, Lee JT, Kim H et al, Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect*, 2002b;110:187-191.
38. InVS. Vague de chaleur de l'été 2003. Relation entre température, pollution atmosphérique et mortalité dans neuf villes françaises. Rapport d'étude. Septembre 2004.
39. Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med*. 2003;60:612-6.
40. Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB. Temporal patterns of stroke onset: The Framingham Study. *Stroke*, 1995 ;26:1343-1347.
41. Laaidi K, Minier D, Osseby GV, et al. Variation saisonnière des accidents vasculaires cérébraux et influence des conditions météorologiques. *Rev Neurol*, 2004;160:321-330.
42. Langmayr JJ, Obwegeser A, Ortler M. Seasonal rupture of aneurysms. *J Neurosurg*, 1995;83:182-183.
43. Lejeune J, Vinchon M, Amouyel P, Escartin D, Escartin D, Christiaens JL. Association of occurrence of aneurysmal bleeding with meteorologic variations in the north of France. *Stroke*, 1994;25:338-341.
44. Lemesle M, Milan C, Faivre J, Moreau T, Giroud M, Dumas R. Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined french population from 1985 through 1994. *Stroke*. 1999;30:371-377
45. Maheswaran R, Elliott P, Stroke mortality associated with living near main roads in England and Wales: a geographical study. *Stroke*, 2003;34:2776-80.
46. McDowell FH, Louis S, Monahan K. Seasonal variation of non-embolic cerebral infarction. *J Chronic Dis*, 1970;23:29-32.
47. Ohwaki K, Yano E, Murakami H, et al. Meteorological factors and the onset of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Int J Biometeorol*. 2004;49:86-90.
48. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D. Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand*, 1990;81:71-74.
49. Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*. 1997;349:1582-7.
50. Poloniecki JD et al. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK *Occup Environ Med*. 1997;54:535-540.
51. Pope CA, Dockery DW, Review of epidemiological evidence of health effects of particulate air pollution. *Inhalation Toxicology* 1995;7:1-18.
52. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ et al, lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287:1132-1141.
53. Pope CA et al, Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109:71-77.

54. Ramirez-Lassepas M, Haus E, Lakatua DJ, Sackett L, Swoyer J. Seasonal (circannual) periodicity of spontaneous intracerebral haemorrhage in Minnesota. *Ann Neurol*, 1980;8:539-541.
55. Ricci S, Celani MG, Vitali R, La Rosa F, Righetti E, Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community-based study. *Neuroepidemiol*, 1992;11:59-64.
56. Rothwell PM, Wroe SJ, Slattery J, Warlow CP. Is stroke incidence related to season or temperature? *Lancet*, 1996;347:934-936.
57. Royer C, Biométrie de l'infarctus du myocarde, données de l'observatoire des infarctus de Côte-d'Or (RICO). *Thèse de médecine*: Dijon: 2003.
58. Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*. 1997;49:S39-44.
59. Sacco RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology*. 2001;57:S31-34.
60. Samet JM *et al*. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med*. 2000;343:1742-1749.
61. Schenker M. Air pollution and mortality. *New England Journal Of Medicine*. 1993;329:1807-1808.
62. Schievink WI, Wijdicks EFM, Meyer FB, Piepgras DG, Fode NC, Whisnant JP. Seasons, snow, and subarachnoid hemorrhage: lack of association in Rochester, Minnesota. *J Neurosurg*, 1995;82:912-913.
63. Schwartz J. Particulate air pollution and daily mortality: a review and metanalysis. *Environmental Research*. 1994;64:36-52.
64. Schwartz J. Particulate air pollution and daily mortality: a synthesis. *Public Health Review*. 1991/92;19:30-60
65. Shang-Shyue T, Goggins WB, Hui-Fen C *et al*, Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung. *Stroke*, 2003;34:2612.
66. Spix C, Anderson HR, Schwartz J *et al*. Short term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. Air pollution and health: a europe approach. *Arch Environ Health*. 1998;53:54-64.
67. Suzuki K, kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, Ito T, Ishida T, Ooishi H, Kawakami K *et al*. Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke*, 1987;18:402-406.
68. Thavaraj V, Behari M, Prasad K, Yadav RJ, Raina P, Ahuja GK. Haemorheological factors in the pathophysiology of acute stroke. *Neurological Research*, 1992;14:92-93.
69. Thurston GD. A critical review of PM<sub>10</sub> mortality time series studies. *Journal of exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 1996; 6: 3-21
70. Utell MJ, Samet J. Particulate air pollution and health. *American Review of respiratory Diseases*. 1993;147:1334-1335.
71. Vinall PE, Maislin G, Michele JJ, Deitch C, Simeone FA. Seasonal and latitudinal occurrence of cerebral vasospasm and subarachnoid haemorrhage in the northern hemisphere. *Epidemiol*, 1994;5:302-308.
72. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362:1211-1224
73. Wei WWS. Time series analysis. *Addison-Wesley Publishing Company*, New York. 1990.
74. World Health Organization. Cerebrovascular Diseases: prevention, treatment and rehabilitation. Report from a WHO meeting. *Word Health Organ Tech Rep Ser*, 1971; 469 p.
75. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, *et al*. Serum Vitamin C Concentration Was Inversely Associated With Subsequent 20-Year Incidence of Stroke in a Japanese Rural Community The Shibata Study. *Stroke*, 2000;31:2287-2294.

76. Zeller M, Giroud M, Royer C, Benatru I, Besancenot JP, Rochette L, Cottin Y. Pollution de l'air et pathologie athérombotique cardiaque et cérébrale. Données épidémiologiques. *Presse Med.* 2006a; 35:1517-1522.
77. Zeller M, Giroud M, Royer C, Benatru I, Besancenot JP, Rochette L, Cottin Y. Pollution de l'air et pathologie athérombotique cardiaque et cérébrale. Bases physiopathologiques et groupes à risque. *Presse Med.* 2006b; 35: 1691-1696.