

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étiologie de l'AVC ischémique :**  
**Hétérogénéité des profils cliniques et impact sur la survie à 1 mois**  
**— Une étude en population à partir des données du**  
**Registre des AVC de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2024 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Léonie LANGANAY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL**

**Asseseurs :**

**Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER**

**Monsieur le Docteur Roberto GONZALEZ SANCHEZ**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Victoria GAUTHIER**

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Acronymes

<b>ACE</b>	Angiotensin-converting enzyme
<b>AF</b>	Atrial fibrillation
<b>AHT</b>	Antihypertensive treatment
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>AOD</b>	Anticoagulants oraux d'action directe
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	Antivitamine K
<b>CE</b>	Cardioembolic stroke
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>DOAC</b>	Direct oral anticoagulant
<b>DRESS</b>	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des statistiques
<b>FA</b>	Fibrillation atriale
<b>GBD</b>	Global Burden of Disease
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>IS</b>	Ischemic stroke
<b>LAA</b>	Large-artery atherosclerosis
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein
<b>NA</b>	Not applicable

<b>NACO</b>	Nouveaux anticoagulants oraux
<b>NC</b>	Not concerned
<b>NIHSS</b>	National Institutes of Health Stroke Scale
<b>OAC</b>	Oral anticoagulant
<b>OC</b>	Other determined causes of stroke
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAL</b>	Phosphatases alcalines
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>r-tPA</b>	Recombinant tissue plasminogen activator
<b>SAO</b>	Small-artery occlusion
<b>SDI</b>	Socio-demographic index
<b>SNDS</b>	Système National des Données de Santé
<b>TOAST</b>	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<b>UMR</b>	Unité mixte de recherche
<b>UND</b>	Undetermined causes of stroke
<b>UNV</b>	Unité neuro-vasculaire
<b>VKA</b>	Vitamin K antagonist

# Table des matières

Avertissement .....	1
Acronymes .....	3
Table des matières.....	5
Préambule.....	7
Introduction .....	8
1. Introduction générale .....	8
2. Définitions et contexte.....	10
2.1. Définition de l'AVC.....	10
2.2. Épidémiologie de l'AVC .....	10
2.2.1. Incidence.....	10
2.2.2. Morbi-mortalité .....	12
2.3. Mesures mises en place.....	13
2.4. Les registres .....	14
3. Physiopathologie de l'AVC ischémique .....	15
3.1. L'infarctus cérébral .....	15
3.2. Principales étiologies .....	15
3.2.1. L'AVC cardioembolique.....	17
3.2.2. L'AVC des grosses artères .....	19
3.2.3. L'infarctus lacunaire .....	21
3.2.4. L'AVC d'autre cause déterminée .....	21
3.2.5. L'AVC de cause indéterminée.....	21
4. Traitements préventifs de l'AVC ischémique .....	22
4.1. De l'AVC cardioembolique.....	22
4.2. De l'AVC des grosses artères.....	23
4.3. De l'infarctus lacunaire .....	23
4.4. De l'AVC d'autre cause déterminée.....	24
4.5. De l'AVC de cause indéterminée.....	24
5. Traitements de reperfusion de l'AVC ischémique.....	25
6. Évolution après un AVC ischémique.....	26
6.1. Survie.....	26
6.2. Facteurs pronostiques .....	26
7. Objectifs .....	28

Article .....	29
1. Abstract.....	29
2. Introduction .....	30
3. Methods .....	31
3.1. The Lille Stroke Registry.....	31
3.2. Study participants .....	32
3.3. Analyzed variables.....	32
3.4. Statistical analyses .....	33
4. Results .....	34
5. Discussion.....	39
6. Conclusion .....	41
Discussion .....	42
Conclusion .....	52
Liste des tables .....	53
Liste des figures .....	54
Références.....	55
Annexes .....	65

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse d'exercice de médecine a été réalisé au sein de l'UMR 1167 Inserm, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille « Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement ». Ce travail a été conduit sous la direction du Docteur Victoria Gauthier.

Cette étude a fait l'objet d'une publication d'article international en anglais dans la revue *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* : Langanay L, Gonzalez Sanchez R, Hamroun A, Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J, Meirhaeghe A, Gauthier V. *Ischemic stroke subtypes: risk factors, treatments, and 1-month prognosis – The Lille, France Stroke Registry*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 May 7;33(8):107761. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107761 (*Annexe 3*).

Cette thèse est d'abord composée d'une introduction en français, qui présente le contexte médical et l'objectif. Puis, elle est suivie de l'abstract et de l'article en anglais, tels qu'ils ont été publiés. Enfin, une discussion en français vient étoffer celle qui a été présentée dans l'article.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes des figures et des tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, quelle que soit la langue des différentes sections.



# Introduction

## 1. Introduction générale

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques représentent un enjeu majeur pour la santé publique en raison de leur fréquence, ainsi que du nombre de handicaps et de décès qu'ils entraînent. Cependant, les mécanismes physiopathologiques pouvant conduire à leur survenue sont variés (1,2). Afin de lutter contre le fardeau que représente cette pathologie, des stratégies de prévention efficaces, ciblant les facteurs de risque spécifiques à chaque sous-type d'AVC, sont nécessaires (3).

Des progrès notables dans la prévention primaire des AVC ischémiques ont été constatés (3,4). En effet, la prise en charge intensive des facteurs de risque cardiovasculaires, combinée à des avancées thérapeutiques, a permis de réduire le risque de survenue d'un AVC des grosses artères (5). Ensuite, la littérature suggère que l'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) serait à l'origine d'une baisse de l'incidence des infarctus lacunaires (6). Concernant les AVC cardioemboliques, il a été montré que la prise en charge appropriée de la fibrillation atriale (FA) réduit efficacement le risque de leur survenue (7). Cependant, une sous-prescription d'anticoagulants antivitaminés K (AVK) a été observée, notamment en raison de difficultés liées à l'équilibration de l'International Normalized Ratio (INR) (8,9). Les anticoagulants oraux d'action directe (AOD), introduits sur le marché il y a une quinzaine d'années, tendent à être de plus en plus prescrits en raison de leur facilité d'utilisation et de l'évolution des recommandations internationales (10–12). Toutefois, il reste à déterminer si ces changements dans les pratiques de prescription ont permis d'améliorer la couverture en anticoagulants oraux chez les patients atteints de FA.

A la phase aiguë de l'AVC ischémique, des progrès ont également été constatés grâce à la mise au point de nouvelles thérapies de reperfusion et au développement des unités neuro-vasculaires (UNV) en France (13). Cependant, la mortalité après un événement reste élevée (14) et bien que les facteurs entrant en jeu dans ce processus

aient été étudiés (15–19), le poids de l'étiologie de l'AVC sur la survie du patient reste encore peu connu.

Ainsi, ce travail visait à mener une analyse intégrative de l'histoire médicale des patients selon l'étiologie de l'AVC ischémique présenté. Dans un contexte de changements récents des modalités de prescription des anticoagulants oraux, un intérêt particulier a été porté au diagnostic et au traitement de la FA chez les patients ayant présenté un AVC cardioembolique. Enfin, cette étude avait pour objectif d'identifier les facteurs pronostiques de la mortalité dans le mois suivant un AVC ischémique. En effet, aider les cliniciens à repérer les patients présentant un risque élevé de décès à court terme pourrait permettre d'intensifier la surveillance et d'ajuster les stratégies thérapeutiques pour ces patients, optimisant ainsi leurs chances de survie.

## 2. Définitions et contexte

Bien que la présente étude porte sur l'AVC ischémique, il sera présenté dans ce propos des éléments concernant l'AVC en général, afin d'établir le contexte.

### 2.1. Définition de l'AVC

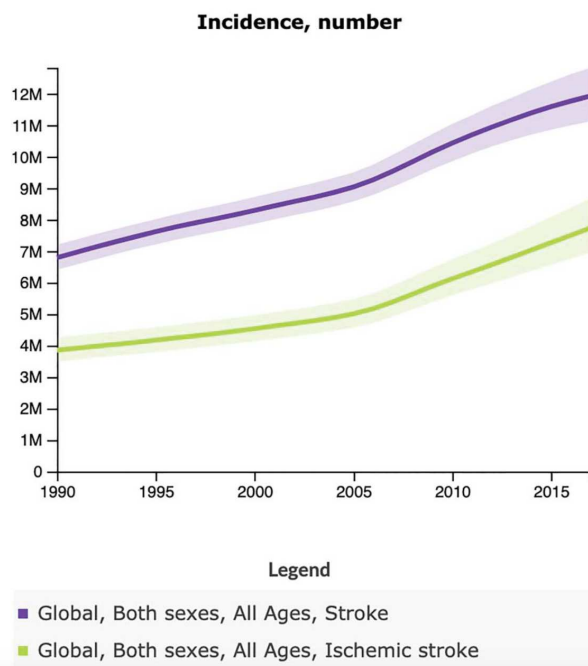
Le terme d'AVC englobe un ensemble de pathologies vasculaires cérébrales. Parmi elles, on compte principalement les ischémies cérébrales (entre 80 % et 90 % des cas) et les hémorragies cérébrales (entre 10 % et 20 % des cas) (20,21). Les ischémies cérébrales peuvent être soit transitoires (accidents ischémiques transitoires) soit constituées (infarctus cérébraux) (21). Les hémorragies cérébrales, également appelées hémorragies intraparenchymateuses, se divisent en hémorragies intracérébrales et hémorragies méningées (ou sous-arachnoïdiennes) (21).

Les AVC sont caractérisés par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal (21). La symptomatologie clinique ne permet pas de façon fiable de faire la distinction entre un infarctus cérébral et une hémorragie intraparenchymateuse. Ainsi, le diagnostic repose avant tout sur l'imagerie cérébrale (21).

### 2.2. Épidémiologie de l'AVC

#### 2.2.1. Incidence

Dans le monde, le nombre de cas d'AVC incidents (ischémiques et hémorragiques) a augmenté de 70 % entre 1990 et 2019 (*Figure 1*), atteignant environ 12,2 millions de personnes en 2019 d'après le Global Burden of Disease (GBD) (14). Bien que le taux d'incidence standardisé sur l'âge montre une décroissance globale de 17 % sur la période 1990 – 2019, une augmentation de 15 % de ce taux a été notée chez les individus âgés de moins de 70 ans (14). Cette augmentation pourrait être le reflet d'une exposition accrue à certains facteurs de risque, tels que l'HTA, un indice de masse corporelle élevé ou encore l'hyperglycémie (14). En effet, on estime qu'entre 80 % et 90 % du fardeau des AVC est attribuable à quelques facteurs de risque, dont la plupart sont évitables (14). Ces constats mettent en lumière l'importance de la prévention primaire et secondaire, afin de prévenir la survenue de nouveaux cas d'AVC ou leur récurrence (22).



**Figure 1.** Nombre de cas incidents d'AVC dans le monde, 1990 – 2017.

Source : Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021; 97: S6–S16. (23)

Concernant l'AVC ischémique spécifiquement, une diminution de 10 % du taux d'incidence standardisé sur l'âge a été constatée entre 1990 et 2019 dans le monde (14). Cependant, en raison du vieillissement et de l'accroissement de la population, le nombre de cas d'AVC ischémiques incidents a augmenté de 88 % sur la même période (*Figure 1*), atteignant environ 7,6 millions de personnes en 2019 (14).

En France, l'incidence de l'AVC ischémique peut être estimée à partir des données des registres des AVC. Pour la période 2008 – 2012, le taux d'incidence annuel standardisé pour Lille, Brest et Dijon était de 221,2 pour 100 000 habitants (24). Une diminution significative de ce taux a été constatée chez les femmes entre 2008 et 2012, mais pas chez les hommes (24).

De plus, les données du registre du Dijon indiquent une augmentation du taux d'incidence des AVC ischémiques chez les individus âgés de moins de 55 ans entre 1985 et 2011 (25). D'après les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le taux standardisé d'hospitalisation pour un AVC ischémique a également augmenté de 14,3% chez les individus âgés de moins de 65 ans entre 2008 et 2014 en France (22). Une des hypothèses soulevées pour expliquer ces constats est celle de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez l'adulte jeune (22,25).

### **2.2.2. Morbi-mortalité**

Les AVC sont des pathologies à la fois fréquentes, invalidantes et potentiellement mortelles (26). Selon un rapport de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), 7 % des personnes âgées de 75 ans ou plus ont eu un AVC en France en 2019 (27). De plus, ce rapport indique qu'environ 123 000 personnes ont été hospitalisées pour un AVC survenu cette même année en France, et qu'environ 973 000 personnes ont eu recours au système de santé pour un AVC, qu'il soit survenu en 2019 ou avant (27).

En outre, les AVC représentent en France une cause majeure de handicap moteur non traumatique acquis chez l'adulte et de démence (26,28). Selon les enquêtes Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution menées entre 2008 et 2009 auprès de personnes vivant en ménage ou en institution, la prévalence des antécédents d'AVC était estimée à 1,2 % et celle des séquelles d'AVC à 0,8 % (29). Les séquelles les plus fréquentes étaient les troubles de l'équilibre et de la mémoire (29). D'après les données du Registre des AVC de Dijon, 22 % des personnes ayant subi un AVC entre 2000 et 2009 présentaient un handicap léger ou modéré, tandis que 42 % étaient incapables de marcher sans assistance ou étaient décédées (30).

Enfin, les maladies de l'appareil circulatoire représentaient en France la deuxième cause de mortalité en 2021, à l'origine de 137 716 décès (31). Parmi ces décès, 22,6 % (N = 31 127) étaient dus à des maladies cérébrovasculaires (31).

La prévention des AVC, fréquents, graves et responsables de nombreux handicaps et décès prématurés (20,21), constitue un enjeu majeur de santé publique.

### **2.3. Mesures mises en place**

Face au fardeau représenté par l'AVC, une stratégie d'action a été entreprise à l'échelle européenne (32). La Déclaration d'Helsingborg de 2006 visait notamment à améliorer la prise en charge de l'AVC à travers l'Europe (33). Cinq axes principaux ont été établis : l'organisation des services dédiés à la prise en charge des AVC, la gestion des AVC à la phase aiguë, la prévention, la réadaptation, ainsi que l'évaluation du pronostic et de la qualité des soins (33).

En France, un rapport datant de 2009 indiquait que seulement 1 % des patients ayant présenté un AVC ischémique constitué bénéficiaient d'une thrombolyse, bien que ce soit le seul traitement médicamenteux à la phase aiguë capable d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel des patients (28).

Dans ce contexte, la France a mis en place le Plan d'Actions National AVC 2010 – 2014. Ce plan avait pour objectif d'organiser des 'filiales AVC' dans chaque territoire de santé, afin de réduire la morbi-mortalité associée aux AVC (22,28). Ainsi, le développement des UNV devait permettre aux patients d'accéder à une prise en charge spécialisée et de pouvoir bénéficier d'un traitement par thrombolyse si nécessaire (28).

D'importants efforts ont été réalisés. Entre 2011 et 2016, on constate une augmentation du nombre d'UNV en France (28). En 2016, près de trois-quarts des patients ayant présenté un AVC étaient hospitalisés dans une structure possédant une UNV (28). Cependant, malgré des moyens importants investis dans la communication auprès du grand public sur les premiers symptômes de l'AVC, la proportion de patients arrivant à l'hôpital dans un délai compatible avec la réalisation d'une thrombolyse n'a pas diminué en France au cours de cette période (28).

## **2.4. Les registres**

Au vu de la morbi-mortalité importante associée aux AVC, une surveillance rapprochée des indicateurs épidémiologiques de ces événements semble indispensable. La surveillance épidémiologique consiste à collecter, analyser et interpréter des données sanitaires, afin d'en informer les décideurs concernés (34,35). En France, les registres de morbidité jouent un rôle clé dans cette surveillance.

Par définition, les registres de morbidité sont destinés à recueillir de façon nominative, continue et exhaustive des données intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de surveillance, de recherche et d'évaluation en santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées (arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres) (36).

Les cas inclus dans un registre sont ceux répondant à une définition précise de la maladie et résidant dans le territoire géographique surveillé. La collecte des cas et de leurs informations tend à être la plus exhaustive et exacte possible, grâce à l'utilisation d'un système multi-sources (dossiers hospitaliers, consultations, etc.). Un suivi longitudinal des cas est également effectué, dont la durée est variable en fonction des registres.

En France, la surveillance épidémiologique des AVC a longtemps reposé sur les données du registre des AVC de Dijon. Elle est également assurée depuis 2007, 2008 et 2017 respectivement, par les registres populationnels des AVC du pays de Brest, de Lille et de Caen (24). Les études épidémiologiques conduites à partir des données collectées dans ces registres ont notamment permis d'estimer des taux d'incidence et de mieux comprendre les facteurs de risque et les facteurs pronostiques de l'AVC ischémique (3,4).

## **3. Physiopathologie de l'AVC ischémique**

### **3.1. L'infarctus cérébral**

Lorsqu'une artère cérébrale est partiellement ou complètement occluse, une réduction voire une interruption du flux artériel cérébral entraîne l'arrêt de l'apport en glucose et en oxygène (21). Or, il n'existe pas de réserves au niveau cérébral pour ces deux substrats, qui sont indispensables au bon fonctionnement cérébral (21). Ainsi, une souffrance apparaît dans le parenchyme cérébral situé en aval de l'occlusion, conduisant à la constitution d'un infarctus cérébral (21). Une zone centrale de nécrose se forme alors et est responsable de séquelles neurologiques. Autour de cette zone apparaît une zone de pénombre dans laquelle les dommages tissulaires sont réversibles, et qui sera la cible des traitements de reperfusion (21).

### **3.2. Principales étiologies**

Les mécanismes pouvant conduire à la constitution d'un infarctus cérébral sont multiples (37,38). Afin de faciliter la recherche et d'optimiser la prise en charge des patients, les chercheurs du Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) ont souhaité créer une classification permettant d'uniformiser les diagnostics d'AVC ischémiques de façon non ambiguë, à partir de leur étiologie (*Tableau 1*) (1). Cette classification s'appuie sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie (*Tableau 2*) (1). Bien qu'initialement conçue pour une utilisation dans le cadre d'essais cliniques, il a été démontré qu'elle est également valide et fiable en pratique clinique, ce qui justifie son utilisation dans des études rétrospectives (39).

Les cinq sous-types d'AVC ischémiques constituant cette classification sont : les AVC cardioemboliques, les AVC des grosses artères, les infarctus lacunaires, les autres causes déterminées d'AVC et les causes indéterminées d'AVC (1).



**Tableau 1.** Classification TOAST des sous-types d'AVC ischémiques.

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*
Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*
Small-vessel occlusion (lacune)*
Stroke of other determined etiology*
Stroke of undetermined etiology
a. Two or more causes identified
b. Negative evaluation
c. Incomplete evaluation

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.  
\*Possible or probable depending on results of ancillary studies.

Source : Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, 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; 24: 35–41. (1)

**Tableau 2.** Critères décisionnels pour la classification TOAST.

Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
<b>Clinical</b>				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	-	+/-
Lacunar syndrome	-	-	+	+/-
<b>Imaging</b>				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm	+	+	-	+/-
Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm	-	-	+/-	+/-
<b>Tests</b>				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	-	-	-
Cardiac source of emboli	-	+	-	-
Other abnormality on tests	-	-	-	+

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

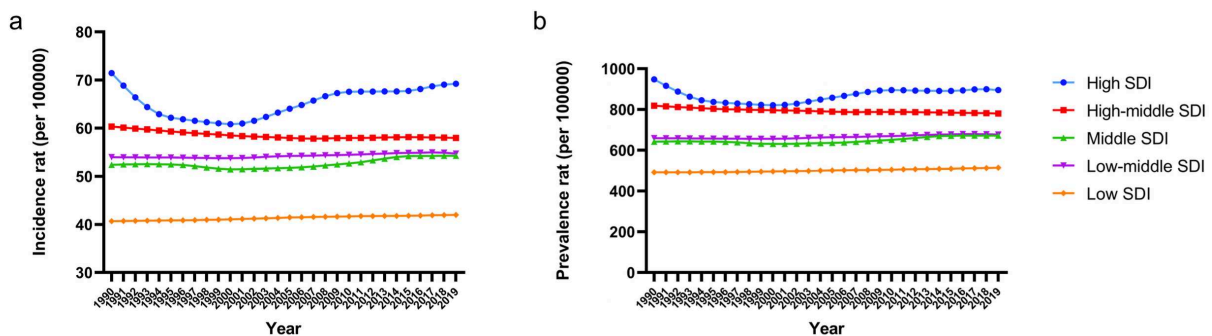
Source : Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41. (1)

### 3.2.1. L'AVC cardioembolique

D'après la classification TOAST, sont inclus dans la catégorie 'cardioembolism' les patients présentant des occlusions cérébrales artérielles provoquées par un embole cardiaque (1). Au moins une source cardiaque, qui peut être fonctionnelle ou morphologique (1), doit être identifiée afin d'établir un diagnostic d'AVC cardioembolique (40). Un antécédent d'AIT ou d'AVC dans plus d'un territoire vasculaire ou des embolies systémiques sont en faveur du diagnostic (1). La classification indique que la clinique et l'imagerie cérébrale ressemblent à celles décrites pour les AVC des grosses artères (1). Ainsi, les sources potentielles d'embolies issues de l'athérosclérose des grosses artères doivent être éliminées (1).

La cardiopathie emboligène la plus fréquente est la FA, principalement non valvulaire (40). La stase sanguine conduit à la formation d'un thrombus dans la chambre atriale gauche (40). L'émission d'un embole d'origine cardiaque dans la circulation artérielle va conduire à l'obstruction d'une artère cérébrale, provoquant l'ischémie des territoires cérébraux situés en aval (40).

D'après le GBD, le nombre de cas prévalents de FA ou de flutter atrial serait en augmentation dans les pays à index socio-démographique (SDI) élevé (176 millions en 2019 contre 110 millions en 1990) (41). Dans ces mêmes pays, l'incidence standardisée sur l'âge de la FA et du flutter atrial serait en augmentation depuis le début des années 2000 (Figure 2) (41).

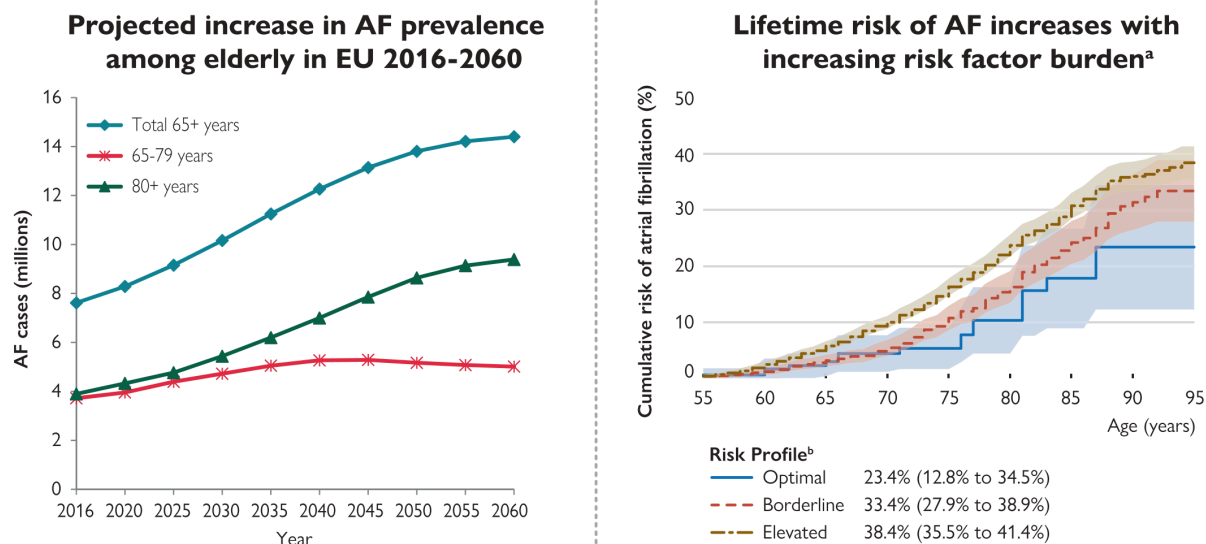


**Figure 2.** Évolution de l'incidence et de la prévalence standardisées sur l'âge de la FA et du flutter entre cinq régions du monde, 1900 – 2019.

SDI : Socio-demographic index.

Source : Li H, Song X, Liang Y, et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health* 2022; 22: 2015. (41)

Ces tendances pourraient être en partie expliquées par le vieillissement de la population, l'augmentation de l'incidence de facteurs de risque cardiovasculaires (tels que l'HTA et l'obésité) (Figure 3) (42), ainsi que l'amélioration du dépistage des arythmies atriales (42).



**Figure 3.** Épidémiologie de la FA : projection de l'augmentation de la prévalence de la FA chez la personne âgée dans l'Union Européenne (2016–2060) (panneau de gauche) ; risque cumulé de FA sur la vie en fonction du profil de risque cardiovasculaire (panneau de droite).

AF, fibrillation atriale ; EU, Union Européenne.

a. Tabagisme actif, consommation d'alcool, indice de masse corporelle, hypertension artérielle, diabète (type 1 ou 2), antécédent d'infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque.

b. Profil de risque : 'optimal' – tous les facteurs de risque sont absents ou dans la norme ; 'borderline' – aucun facteur pour lequel le risque est élevé mais au moins un dont le risque est moyen ; 'elevated' – au moins un facteur de risque pour lequel le risque est élevé.

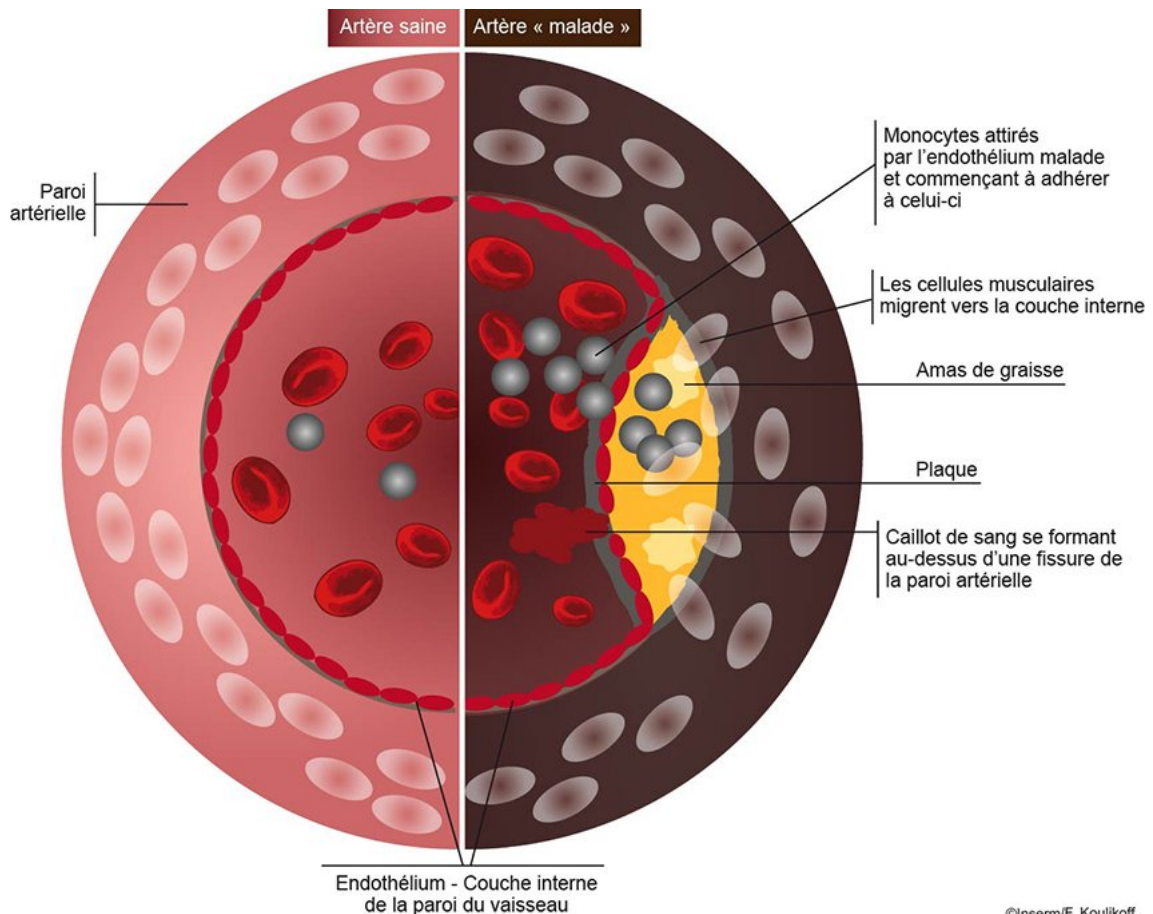
Source : Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373–498. (43)

Le diagnostic précoce de la FA est un enjeu dans la prévention des AVC. En effet, le risque de survenue d'un AVC est 2 à 7 fois plus élevé chez les patients ayant une FA non valvulaire par rapport à ceux n'ayant pas de FA (44). Le risque attribuable de survenue d'un AVC dû à la FA augmente significativement avec l'âge, passant de 1,5 % à l'âge de 50 ans à 24 % entre 80 ans et 89 ans (44). Des projections suggèrent un potentiel triplement des AVC dus à la FA chez les personnes âgées au Royaume-Uni d'ici 2050 (45).

### 3.2.2. L'AVC des grosses artères

Selon la classification TOAST, les patients ayant présenté un AVC ischémique et présentant une sténose ou une occlusion significative d'une artère cérébrale, vraisemblablement due à l'athérosclérose, doivent être classés dans la catégorie 'large-artery atherosclerosis' (1).

L'athérosclérose est une altération fréquente de la paroi des artères de moyen et gros calibre (5). L'exposition de ces artères à des flux sanguins turbulents ou non laminaires, souvent au niveau des bifurcations de l'arbre artériel, peut provoquer un dysfonctionnement endothélial (46). Dans ces zones, les lipoprotéines de basse densité (LDL) adhèrent aux cellules endothéliales, migrent dans l'intima des artères, puis subissent une oxydation dans l'espace sous-endothélial (*Figure 4*) (46).



**Figure 4.** Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse.

Source : Inserm [Internet]. [cited 2024 Jul 3]. Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/> (47)

Les LDL oxydées sont ensuite captées par les macrophages, qui se transforment en cellules spumeuses (48). Ce mécanisme conduit à la formation des premières lésions athéroscléreuses, appelées 'stries lipidiques' (48). Parallèlement, les cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages stimulent la migration des cellules musculaires lisses de la média vers la plaque athéroscléreuse (48). Ces cellules produisent du collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire, contribuant à la formation d'une chape fibreuse qui recouvre la plaque sous-endothéliale (48). L'accumulation excessive de cellules spumeuses, souvent après leur apoptose, peut fragiliser et rompre cette chape, exposant ainsi le contenu de la plaque au sang circulant, ce qui peut conduire à la formation d'une thrombose (48).

Plusieurs facteurs de risque semblent jouer un rôle clé dans le développement et l'entretien de cette maladie complexe. La dyslipidémie, le diabète et l'HTA, en particulier, aggravent la dysfonction endothéliale et activent les voies inflammatoires au sein de l'endothélium vasculaire (49). La dyslipidémie favorise l'accumulation et l'oxydation des LDL sous l'endothélium, intensifiant ainsi la réponse inflammatoire (50). Quant au diabète, il engendre du stress oxydatif et des radicaux libres, endommageant l'endothélium et accélérant le processus d'athérogenèse (50). L'HTA aggraverait l'inflammation vasculaire par le biais de l'angiotensine II, qui stimulerait la production de médiateurs pro-athérogènes (51).

Lorsque l'athérosclérose atteint les artères cérébrales extracrâniennes, intracrâniennes ou la crosse aortique, il existe un risque de présenter un AVC ischémique dit 'des grosses artères' (5). Le mécanisme peut être : thrombotique (occlusion artérielle au contact d'une plaque d'athérosclérose), thromboembolique (fragmentation d'un thrombus sur plaque d'athérosclérose, puis occlusion d'une artère distale) ou hémodynamique (rare, survient à la suite d'une sténose serrée) (5).

D'après la classification TOAST, les patients ayant présenté un AVC des grosses artères présentent cliniquement des signes d'atteinte au niveau du cortex, du tronc ou du cervelet (1). Une claudication intermittente, un AIT dans le même territoire vasculaire, un souffle carotidien ou un pouls affaibli sont en faveur du diagnostic (1). À l'imagerie, des lésions corticales ou cérébelleuses et des infarctus du tronc ou sous-corticaux de plus de 1,5 cm de diamètre peuvent être la conséquence d'une athérosclérose des grosses artères (1). La mise en évidence d'une sténose ou d'une occlusion de plus de 50 % d'une artère intracrânienne ou extracrânienne concordante

est nécessaire au diagnostic d'après cette classification et de potentielles sources d'AVC cardioembolique doivent être exclues (1).

### **3.2.3. L'infarctus lacunaire**

La catégorie 'small-artery occlusion' correspond aux patients ayant présenté un infarctus lacunaire (1). D'après la classification TOAST, ces patients présentent un syndrome lacunaire clinique et ne présentent pas de signes de lésion corticale (1). L'imagerie cérébrale est normale ou montre une ou des lésion(s) sous-corticale(s) ou du tronc de moins de 1,5 cm de diamètre (1). Il ne doit pas y avoir d'éléments en faveur d'une origine cardioembolique et athéroscléreuse (1).

Les infarctus lacunaires sont provoqués par l'obstruction de petites artères profondes dites 'artérioles perforantes' qui vascularisent les structures sous-corticales (52). La pathogénèse sous-jacente est attribuée à la lipohyalinose mais reste à ce jour mal identifiée (52). La lipohyalinose correspond à la dégénérescence de la média des petites artères qui est remplacée par des lipides et du collagène (52). La littérature rapporte que les principaux facteurs de risque de l'infarctus lacunaire sont l'HTA et le diabète (3,53,54) mais que leur rôle reste encore mal identifié (54,55).

### **3.2.4. L'AVC d'autre cause déterminée**

D'après la classification TOAST, sont inclus dans la catégorie 'acute stroke of other determined etiology' les patients présentant des causes rares d'AVC ischémique (1). On compte notamment l'inflammation vasculaire secondaire à des infections (vascularite, méningite, syphilis...), la dissection des artères cervicales, des états d'hypercoagulabilité, des troubles d'hyperviscosité, ainsi que des maladies rares (dysplasie fibromusculaire, moya-moya, maladie de Binswanger...) (1).

### **3.2.5. L'AVC de cause indéterminée**

La classification TOAST désigne comme 'stroke of undetermined etiology' les cas pour lesquels la cause de l'AVC ischémique n'a pas pu être déterminée (1). Ceux-ci sont également connus sous le nom d'AVC cryptogéniques. Ils peuvent correspondre à trois situations différentes : lorsque l'AVC ischémique est d'au moins deux causes potentielles (de causes multiples), lorsque les investigations étaient incomplètes ou lorsque les investigations étaient complètes mais n'ont pas permis de déterminer l'étiologie (1).

## 4. Traitements préventifs de l'AVC ischémique

La connaissance des facteurs de risque pour chaque sous-type d'AVC ischémique a conduit au développement de stratégies de prévention ciblées, afin de réduire le risque de survenue de nouveaux cas (56).

### 4.1. De l'AVC cardioembolique

Concernant les patients ayant un antécédent de FA, la prescription d'anticoagulants oraux a été prouvée comme étant efficace dans la prévention de l'AVC cardioembolique (7). Historiquement, les AVK sont les premiers à être mis sur le marché. Ceux-ci sont efficaces sur la FA valvulaire et non valvulaire (43). Cependant, leur marge thérapeutique étroite, les potentielles interactions, ainsi que leurs modalités de surveillance contraignantes conduisent les médecins à prescrire de plus en plus des anticoagulants oraux d'action directe (AOD), également appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), au détriment des AVK (8,9). Les AOD, qui présentent un risque de complication hémorragique inférieur aux AVK et une efficacité non inférieure, sont indiqués en première intention dans le traitement préventif de l'AVC cardioembolique en cas de FA non valvulaire (43). Les AOD ne sont cependant pas indiqués dans la prévention du risque embolique en cas de FA valvulaire et un AVK sera prescrit en première intention (43). Cependant, les patients à 'bas risque' (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 0 chez l'homme ou 1 chez la femme, *Annexe 1*) ne nécessiteraient pas de recevoir de prescription pour un traitement par anticoagulants (43). Il est également recommandé de calculer le score HAS-BLED (*Annexe 2*) afin d'évaluer le risque hémorragique et d'identifier les patients étant à haut risque de saignement en cas de prescription d'anticoagulants oraux (score >2) (43).

Concernant les patients dont l'infarctus cérébral est attribué à un foramen ovale perméable, une fermeture percutanée du foramen peut être proposée dans certaines conditions précises, en association à une antiagrégation plaquettaire au long cours (57).

Les traitements préventifs des autres causes d'AVC cardioembolique dépendent du mécanisme en cause. Cependant, identifier et prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires et les comorbidités fait partie intégrante de la prévention primaire et secondaire de l'ensemble des AVC cardioemboliques (43).

## **4.2. De l'AVC des grosses artères**

En prévention primaire et secondaire, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, via des modifications comportementales et un traitement médicamenteux optimisé, est préconisé dans la réduction du risque d'AVC des grosses artères (49). Les principales mesures de contrôle des facteurs de risque comprennent les traitements hypocholestérolémiants, le contrôle de la glycémie, le contrôle de la pression artérielle, l'arrêt du tabagisme actif, le régime alimentaire et l'exercice physique (49). L'efficacité de cette prise en charge intensive sur l'arrêt de la progression et la diminution des plaques d'athérosclérose a été démontrée (49).

En cas d'identification de plaques d'athérosclérose, plusieurs scénarios peuvent se présenter, chacun nécessitant une prise en charge spécifique. En cas d'athérosclérose intracrânienne ou de l'artère vertébrale extracrânienne, la prévention repose principalement sur l'optimisation continue des facteurs de risque cardiovasculaires (49). En cas de sténose carotidienne asymptomatique, une thérapie médicale intensive permet de diminuer les taux de récurrence et de mortalité (49). En cas de sténose carotidienne modérée à sévère symptomatique, une revascularisation carotidienne peut être indiquée, en plus des mesures de contrôle du risque vasculaire, avec un risque de récurrence et de mortalité moindres pour l'endartériectomie carotidienne que pour l'angioplastie carotidienne (49).

## **4.3. De l'infarctus lacunaire**

La littérature souligne le manque de traitements préventifs spécifiques à l'infarctus lacunaire (6,52). La plupart des agents thérapeutiques utilisés pour le traitement préventif de l'AVC ischémique en général offre un bénéfice modeste pour la prévention de la récurrence de l'infarctus lacunaire (6). Cependant, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, principalement l'HTA, joue un rôle clé en prévention primaire et secondaire (6). En prévention secondaire, les antiagrégants plaquettaires sont également proposés, bien que leurs effets préventifs sur la récurrence soient modestes (6). Cependant, l'usage d'une double antiagrégation plaquettaire ou d'anticoagulants oraux n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale et de l'absence d'efficacité significative sur la prévention de la récurrence sur le long terme (6).



#### **4.4. De l'AVC d'autre cause déterminée**

La prévention de l'AVC d'autre cause déterminée dépend de la cause de l'AVC à l'origine de l'événement.

Concernant les patients ayant présenté une dissection artérielle extracrânienne, un traitement par anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires peut être prescrit (58). Le choix du traitement dépend de la taille de l'infarctus cérébral et du degré de sténose (58).

#### **4.5. De l'AVC de cause indéterminée**

Les caractéristiques des patients présentant un AVC de cause indéterminée sont grandement hétérogènes (59). En effet, les patients pour lesquels la cause de l'AVC n'a pas pu être déterminée sont regroupés avec ceux dont l'AVC est de cause multiple (59). Ceci rend les analyses difficiles et potentiellement peu spécifiques (59). Ainsi, les études s'intéressant à la prévention secondaire chez ces patients sont souvent contradictoires (59). La prévention secondaire chez ces patients dépend de la cause de l'AVC, dans les cas où elle a pu être identifiée. Pour les patients dont la cause de l'infarctus cérébral n'est pas identifiée, le traitement préventif est encore mal codifié, mais reposerait sur la combinaison d'un antiagrégant plaquettaire et sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (60).

## 5. Traitements de reperfusion de l'AVC ischémique

Publié en 1995, l'essai clinique du National Institute of Neurological Disorders and Stroke sur l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (r-tPA) a révolutionné l'approche de la prise en charge à la phase aiguë de l'AVC ischémique (61). D'autres essais ont également attesté de l'efficacité du r-tPA administré par voie intraveineuse dans les premières heures suivant l'apparition des symptômes (62–70). Aujourd'hui, la thrombolyse par r-tPA est le seul traitement médicamenteux systémique approuvé pour la reperfusion cérébrale de l'infarctus cérébral (71), mais elle s'accompagne d'un risque hémorragique non négligeable et n'est administrée qu'après évaluation des contre-indications potentielles à ce traitement (71). Bien qu'elle ait été montrée comme étant efficace sur la récupération fonctionnelle neurologique, peu d'études ont évalué son efficacité et ses complications entre les différents sous-types d'AVC ischémiques (72). La physiopathologie en cause dans l'infarctus lacunaire étant encore mal connue, le mécanisme par lequel la thrombolyse peut être efficace chez ces patients est mal compris (6). Cependant, des essais ont montré que la thrombolyse était efficace pour cette étiologie et plusieurs études ont montré une amélioration du pronostic fonctionnel des patients, ainsi qu'une diminution de leur durée d'hospitalisation (6). Les études évaluant le bénéfice de la thrombolyse sur les infarctus lacunaires en comparaison aux autres sous-types ne montraient pas d'hétérogénéité de l'effet entre les groupes (71). Ce constat est important car la détermination de l'étiologie de l'AVC ischémique peut être longue, alors que la thrombolyse nécessite d'être administrée dans un délai très court (6).

Ensuite, en 2015, cinq essais contrôlés randomisés (73–77) ont démontré l'efficacité de la thrombectomie mécanique sur le pronostic fonctionnel des patients en comparaison à la thrombolyse seule (78). La thrombectomie est une intervention mécanique permettant la désocclusion proximale d'un large vaisseau intracrânien, afin de secourir la zone de pénombre (79). Elle peut être utilisée seule ou en complément de la thrombolyse. Cette avancée a conduit à des modifications des recommandations à travers le monde, recommandant la pose de stents retrievers en première ligne du traitement des AVC des grosses artères (78). Depuis, des techniques innovantes ont été mises au point, telles que la thromboaspiration ou l'utilisation de cathéters guidés à ballonnet (78).

## **6. Évolution après un AVC ischémique**

### **6.1. Survie**

Les données de survie sont un indicateur important pour suivre les tendances des maladies, informer les politiques de santé et aider à planifier les futures interventions de santé publique (15,19). Cependant, depuis la fin du Plan d'Actions National AVC 2010 – 2014, peu d'études françaises se sont intéressées aux taux de mortalité précoce (< 30 jours) ou tardif (de 31 jours à 365 jours) après un AVC, ainsi qu'à leurs déterminants (15). Une étude française rapportait un taux de mortalité de 11 % à 30 jours d'un événement ischémique en 2015 (15). Cependant, ces données étaient issues du PMSI et ne prenaient pas en compte les patients n'étant pas hospitalisés.

Dans le monde, des études ont examiné la survie par sous-type d'AVC ischémiques, révélant généralement des différences de taux de mortalité en fonction de l'étiologie (18,19,38,80–88). La plupart de ces études analysaient la survie à moyen ou long terme (18,80–82,84,85,87,88) et rares étaient celles qui s'intéressaient à la survie à court terme (19,38,83,86). De plus, les caractéristiques des populations étaient très hétérogènes entre les études, rendant les résultats difficilement comparables et extrapolables à la population française (18,19,83–86). Enfin, certaines de ces études ont été réalisées il y a de nombreuses années, ne prenant ainsi pas en compte les changements démographiques et thérapeutiques récents (81,83,88,89). Au vu de la diversité des populations étudiées, de l'hétérogénéité des résultats obtenus et des avancées thérapeutiques majeures au cours de ces dernières années, une mise à jour de ces résultats grâce à un échantillon populationnel français semble importante.

### **6.2. Facteurs pronostiques**

Identifier les prédicteurs de la mortalité après un AVC est indispensable pour les cliniciens, afin que des stratégies de prise en charge ciblées soient mises en place auprès des patients à risque élevé (19). La littérature a permis d'identifier des facteurs associés à une augmentation du risque de mortalité après un AVC ischémique (15–

19,80,87–89). Les principales associations étudiées sont celles avec l'âge (18,80,87–89), le score NIHSS (18,19,80,87) et la FA (19,80,88–90).

Bien que des différences de taux de survie entre sous-types aient été mises en évidence dans la littérature, peu d'études ont porté leur attention sur le poids individuel de l'étiologie sur la survie. Les études réalisées présentaient des méthodologies et des résultats hétérogènes. Le sous-type de référence choisi était inconstant et variait entre les AVC cardioemboliques, lacunaires ou des grosses artères. D'après une étude espagnole, les infarctus lacunaires seraient associés à un plus faible risque de décès à trois mois (OR = 0,09, IC 95 % : 0,01 – 0,68) que les AVC des grosses artères (80). Sur le long terme, une étude américaine relevait une diminution du risque de mortalité pour les patients ayant présenté un AVC des grosses artères par rapport à ceux ayant présenté un AVC cardioembolique (HR = 0,47, IC 95 %: 0,29 – 0,76) (91). Cependant, cette association n'a pas encore été vérifiée à un mois de l'événement (89). Cet axe semble important car il pourrait permettre aux cliniciens de faciliter l'identification de profils de patients à risque accru de décès dans les semaines après la survenue de l'événement (16,19).

## 7. Objectifs

Le dépistage et la gestion des facteurs de risque de l'AVC ischémique sont essentiels afin de prévenir la survenue d'un premier épisode et d'éviter les récurrences. Or, les facteurs de risque en cause dans la survenue d'un AVC ischémique dépendent de l'étiologie. Plusieurs études ont investigué les facteurs de risque des patients pour chaque sous-type d'AVC ischémique, mais ces résultats sont hétérogènes et des investigations additionnelles sont nécessaires afin d'améliorer la prévention de ces événements. Dans cette étude, le premier objectif était de conduire une analyse approfondie du profil clinique des patients en fonction du sous-type d'AVC ischémique présenté. Étant donné les évolutions récentes concernant la FA, un intérêt particulier a été porté à son diagnostic et à son traitement chez les patients ayant présenté un AVC cardioembolique.

De plus, mieux identifier les facteurs associés à la mortalité après la survenue d'un événement semble indispensable. Repérer les patients à haut risque de décès à court terme permettrait aux cliniciens de mettre en place une surveillance plus étroite, ainsi qu'une prise en charge adaptée au risque du patient. Le second objectif de cette étude était d'identifier les facteurs pronostiques de la mortalité dans le mois suivant un AVC ischémique.

# Article

## Ischemic stroke subtypes: risk factors, treatments, and 1-month prognosis – The Lille, France Stroke Registry

### 1. Abstract

**Objectives:** First, this registry-based study aimed to comprehensively analyze patients' medical histories and treatments based on ischemic strokes' etiology. We focused on the management of atrial fibrillation among patients diagnosed with cardioembolic stroke. Then, our objective was to identify prognostic factors associated with 28-day mortality.

**Materials and methods:** All ischemic strokes occurring in adults between 2014 and 2021 in Lille, France, were categorized using the TOAST classification. Comparative analyses of patients' medical characteristics were conducted across subtypes. Survival rates within 28 days post-stroke were assessed, and factors influencing mortality were identified using a multivariate Cox model.

**Results:** 1912 ischemic strokes were recorded, due to cardioembolism (36%), large-artery atherosclerosis (9%), small-artery occlusion (9%), other determined causes (6%), or undetermined causes (39%). The median NIHSS score after cardioembolic stroke (6, IQR: 3 – 13) was twice that after small-artery occlusion (3, IQR: 2 – 5). Among patients with cardioembolic stroke, 26% were diagnosed post-admission with atrial fibrillation. For the 42% diagnosed pre-admission, only 54% had prior prescriptions for oral anticoagulants. Reperfusion therapies were administered in 21% of cases, with significant variations across subtypes. Mortality rates were higher after cardioembolic strokes (17%) than after small-artery occlusions (3%). Prognostic factors included etiology, high NIHSS score, atrial fibrillation, and previous heparin prescription.

**Conclusions:** While atrial fibrillation was underdiagnosed and undertreated, patients with cardioembolic stroke exhibited high severity and elevated mortality rates. Etiology emerged as an independent predictor of early mortality, regardless of NIHSS score upon admission. These findings underscore the importance of targeted prevention to improve patient outcomes after ischemic stroke.

**Keywords:** Atrial fibrillation; Cardioembolic stroke; Ischemic stroke subtype; Mortality; Prognosis; Registry; Treatment.

## 2. Introduction

The heterogeneity across ischemic strokes (IS) (86) has prompted the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) to create a widely used classification of IS, segmented into five subtypes (1). The pathophysiology for each IS etiology has been well identified (1). For instance, atrial fibrillation (AF), serves as a significant risk factor for cardioembolic strokes (CE) (92). However, the global prevalence of AF in high income countries is growing (92,93), as observed in the stroke registries of Dijon (94) and Brest, (95) France, and projections suggest a potential tripling of AF-related strokes in the elderly by 2050 in the UK (45).

The understanding of the risk factors for the different subtypes, notably through epidemiological studies conducted on population-based registries (3), has led to the development of targeted prevention strategies (3,4). Indeed, the prescription of oral anticoagulants (OAC) to prevent CE in patients with AF has demonstrated effectiveness (7). Among OACs, direct oral anticoagulants (DOAC) have recently emerged as the preferred choice over vitamin K antagonists (VKA) (8,9).

Despite advancements in stroke prevention and acute-phase therapies (13), the case fatality rate among IS patients remains high (14). Predictive factors for stroke mortality have been explored in several studies (15–19), but many have focused on heterogeneous stroke cohorts (comprising both ischemic and hemorrhagic strokes) (15) or have assessed either in-hospital mortality (16,17) or mid-term to long-term mortality (18,96). However, limited research exists regarding the first weeks following IS (16), especially concerning the etiology's impact on early fatality. Investigating prognostic factors for early mortality could help clinicians in identifying patients at higher-risk post-stroke (16,19).

In this study, our objective was to conduct a comprehensive analysis of patients' medical histories and therapies based on IS subtypes. Given the ongoing evolution in the AF landscape, we specifically focused on its diagnosis and treatment among patients with CE. Finally, our aim was to identify the prognostic factors for mortality within the first month following an IS.

## **3. Methods**

### **3.1. The Lille Stroke Registry**

Created in 2008, the Lille Stroke Registry has been continuously recording all strokes occurring in adults aged 35 and over until 2015, and aged 18 and over since 2016, residing in Lille or in the neighboring cities of Lomme and Hellemmes. According to the 2017 French national census, the area monitored by the registry accounted for 189 662 inhabitants aged 18 and over (including 94 510 aged 35 and over).

The registry was established using files (discharge letters, death certificates, etc.) of patients who suffered from incident strokes (first or recurrent). These files were requested from various institutions (public and private hospitals, rehabilitation centers, general practitioners...) by the registry's investigators. From these files, which included clinical and neuroimaging data, the physician in charge of the registry extracted and organized the necessary information into a structured database.

While the World Health Organization defines a stroke as “a focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin” (56), the registry also included patients with a diagnosed stroke who fully recovered within 24 hours thanks to a reperfusion therapy. Transient ischemic attacks were excluded from the registry.



### **3.2. Study participants**

This study is a retrospective analysis conducted on prospectively acquired data from the Lille Stroke Registry. Only ischemic strokes (first and recurrent episodes) were included in this study; whereas hemorrhagic strokes and meningeal hemorrhages were not included. The study was conducted over the period 2014 – 2021, as certain treatment variables had not been previously recorded in the registry.

For the patients included in our study, the following categories of variables were analyzed: demographic characteristics, IS etiology, IS severity, medical history, chronic prescriptions, acute phase treatments, and early mortality following IS.

### **3.3. Analyzed variables**

The etiology of the IS was established by the patients' medical doctors and recorded in the patients' medical files. This diagnosis was then entered into the registry database by the registry physician and classified according to the TOAST classification criteria. This classification comprises five subtypes of IS: cardioembolic stroke (CE), large-artery atherosclerosis (LAA), small-artery occlusion (SAO), stroke of other determined causes (OC), and stroke of undetermined causes (UND) (1). The CEs that underwent hemorrhagic transformation induced by spontaneous cerebral reperfusion were classified as 'CE'. The OCs include rare causes of IS (non-atherosclerotic vasculopathies, hypercoagulable states or hematological disorders...) (1). The UNDs, also known as cryptogenic strokes, comprise ISs for which the cause could not be determined, either due to a negative assessment, an incomplete assessment, or the presence of multiple causes (1).

The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of patients at admission was used to assess clinical severity of the stroke. For mortality analysis, patients were assigned to buckets of comparable size, based on their NIHSS score: [0 – 2], [3 – 4], [5 – 10], [11 – 36], and 'unknown'. The 'unknown' category was created as data were not missing at random: patients with missing NIHSS scores were for the most part either not hospitalized or already admitted to non-neurology departments.

For cardiovascular risk factors and medical histories, patients' files were leveraged to identify those that existed before hospital admission. In addition, medical histories specifically related to AF were considered both before and after admission.

Chronic prescriptions documented in patients' files, provided before their hospital admission, were labeled as 'pre-admission prescriptions'. Patients' records were used to identify individuals who underwent reperfusion therapy during the acute phase, which included thrombolysis and/or thrombectomy.

Early mortality was defined as the death of the patient within 28 days following the onset of the IS (97).

### **3.4. Statistical analyses**

Stratified analyses of patients' characteristics, medical histories, and both chronic and acute phase treatments were conducted across IS subtypes.

We performed comparative analyses for each variable to assess differences between patient groups based on subtype, while adjusting for age and sex. Initially, we used regression models to evaluate the contribution of the 'subtype' variable in explaining the variance of each model. Subsequently, when the p-value for a variable was  $<0.05$ , detailed regression models were applied to identify specific subtypes between which significant differences existed.

For patients with CE, we examined the frequency of AF diagnoses following the occurrence of the stroke. For cases where AF was diagnosed before the stroke onset, we analyzed the rates of prior OAC prescriptions.

Survival curves by subtypes within 28 days post-IS were generated using the Kaplan-Meier method. A log-rank test was used to determine whether the differences in mortality observed between subtypes were statistically significant.

Prognostic factors for early mortality were assessed using Cox proportional hazards models. Initially, individual Cox models were performed, adjusting for age and sex. Following this, a multivariate Cox model was performed, incorporating age and sex as adjusting variables, along with variables displaying significant associations with mortality according to the individual models. Results of the multivariate model were depicted in a forest plot. The multivariate analysis was restricted to patients with complete datasets (N = 1803, 94%) for all the variables included in the model.

Statistical analyses were carried out using R programming language. A p-value  $<0.05$  was considered the threshold for the significance level.

## 4. Results

A total of 1912 ISs were recorded: 36% CEs (N = 689), 9% LAAs (N = 180), 9% SAOs (N = 177), 6% OCs (N = 114), and 39% UNDs (N = 752) (Table 3).

**Table 3.** Demographic characteristics, medical history, and treatments in patients with ischemic stroke, 2014 – 2021.

	Overall N=1912	CE N=689	LAA N=180	SAO N=177	OC N=114	UND N=752	p*
<b>Demographic characteristics</b>							
Sex ratio (male/female)	0.93	0.60	1.86	1.11	1.24	1.07	<0.0001
Age (y, mean ± SD)	74 ± 15	78 ± 14	73 ± 12	73 ± 14	63 ± 16	72 ± 16	<0.0001
<b>NIHSS score at admission</b>							
Mean ± SD	7 ± 7	9 ± 8	8 ± 7	4 ± 3	7 ± 8	7 ± 7	<0.001
Median (IQR)	5(2-10)	6(3-13)	5(2-12)	3(2-5)	4(1-9)	4(2-9)	<0.0001
<b>Cardiovascular risk factors (%)</b>							
Hypertension	69	76	67	70	51	65	0.1
Dyslipidemia	43	44	51	36	35	43	0.2
Diabetes	32	31	34	37	24	31	0.4
<b>Medical history (%)</b>							
Stroke	20	23	16	17	25	17	<0.05
Transient ischemic attack	7	7	7	10	10	6	<0.05
Dementia	10	12	8	7	2	10	<0.05
Atrial fibrillation	20	42	5	7	9	7	<0.0001
Ischemic heart disease	20	25	15	15	14	18	<0.0001
Lower limb arterial disease	9	8	14	5	13	9	<0.01
Sleep apnea	7	7	7	7	5	6	0.7
<b>Pre-admission prescriptions (%)</b>							
Anticoagulants <sup>†</sup>	18	30	11	7	21	10	<0.0001
<i>Vitamin K antagonists</i>	7	14	3	4	5	4	<0.0001
<i>Direct oral anticoagulants</i>	7	12	4	3	5	4	<0.0001
<i>Heparins</i>	4	4	3	1	11	2	<0.0001
Antiplatelet agents	39	40	42	39	44	38	0.2
Antihypertensive treatments <sup>‡</sup>	65	75	57	65	49	59	<0.001
<i>ACE inhibitors</i>	24	26	27	24	20	23	0.7
<i>Other AHT</i>	57	68	47	57	41	51	<0.0001
Statins	33	34	34	26	35	33	0.3
<b>Acute phase treatments (%)</b>							
Reperfusion therapies <sup>§</sup>	21	26	26	10	15	16	<0.001
Thrombolysis	15	18	17	10	12	14	<0.05
Thrombectomy <sup>¶</sup>	9	12	16	NC	6	5	<0.0001

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ACE, angiotensin-converting enzyme; AHT, antihypertensive treatment; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; NC, not concerned.

\*p-values are adjusted for age and sex, with sex adjusted for age only, and age adjusted for sex only.

<sup>†</sup> Anticoagulants are not mutually exclusive.

<sup>‡</sup> Antihypertensive treatments are not mutually exclusive.

<sup>§</sup> Reperfusion therapies are not mutually exclusive.

<sup>¶</sup> Patients with SAO were excluded from the analysis, as this therapy is not recommended for this specific IS etiology (71).

Across all IS patients, the average male-to-female sex ratio was 0.93, and the mean age was 77 and 70 years old for females and males, respectively. There were proportionally more females in CE patients (sex ratio 0.60), and more males in LAA patients (sex ratio 1.86,  $p < 0.0001$ ). Patients with CE exhibited a higher average age (mean 78, SD 14) compared to patients with LAA (mean 73, SD 12,  $p < 0.01$ ) or with SAO (mean 73, SD 14,  $p < 0.01$ ).

The distribution of NIHSS scores upon admission was significantly different between patients with CE and those with SAO ( $p < 0.0001$ ). The median NIHSS score after CE (median 6, IQR: 3 – 13) was twice that after SAO (median 3, IQR: 2 – 5).

Hypertension was recorded in 76% of patients with CE, 70% with SAO, and 67% with LAA. Dyslipidemia was reported for 51% of patients with LAA. A previous stroke was more frequent in patients with CE (23%) than in patients with LAA (16%,  $p < 0.05$ ).

Among CE patients (*Table 4*), AF was diagnosed in 68% cases: 42% pre-admission and 26% post-admission. Among CE patients with an AF diagnosed pre-admission, 54% had a prescription for OACs (28% VKAs and 26% DOACs).

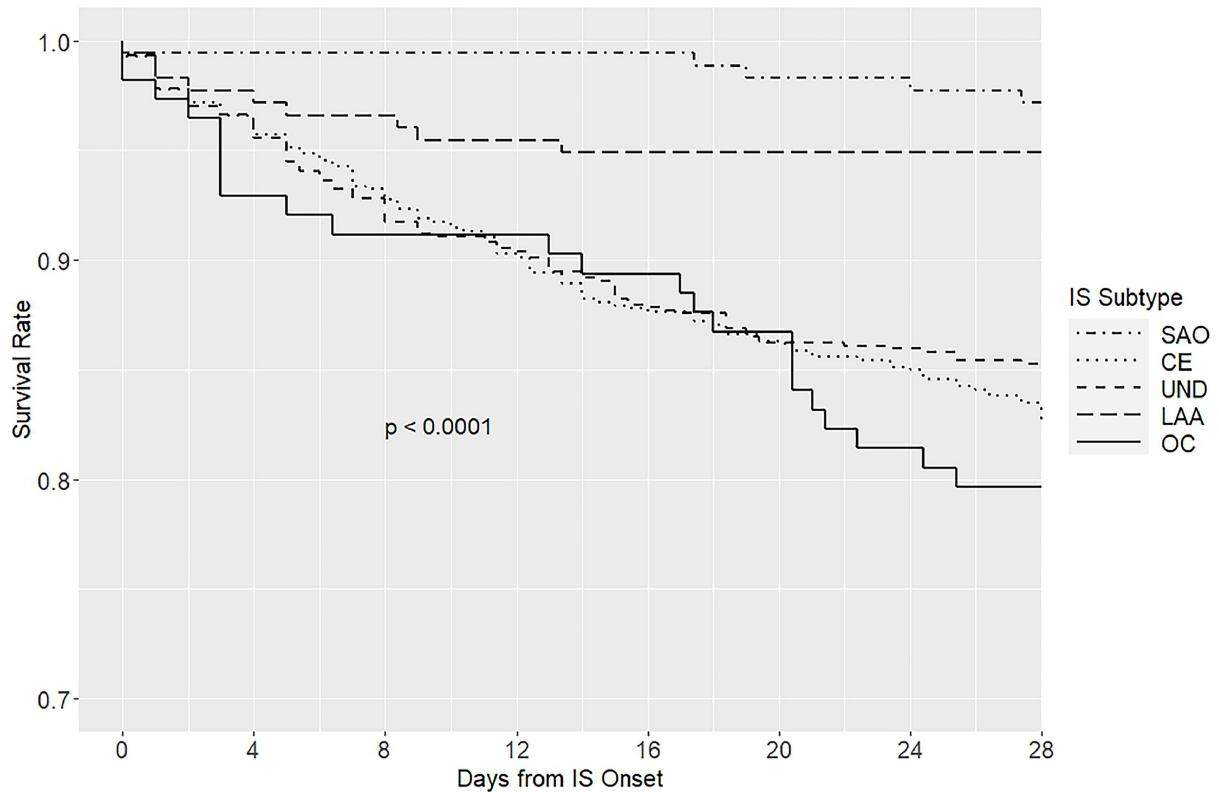
**Table 4.** Atrial fibrillation diagnoses and pre-admission OAC prescriptions in patients with cardioembolic stroke (N = 689), 2014 – 2021.

<b>AF diagnoses pre-admission – N(%)</b>	289 (42)
Pre-admission prescriptions for OACs	156 (54)
<i>Vitamin K antagonists</i>	82 (28)
<i>Direct oral anticoagulant</i>	74 (26)
<b>AF diagnoses post-admission – N(%)</b>	180 (26)
<b>Total AF diagnoses – N(%)</b>	469 (68)

AF, atrial fibrillation; OAC, oral anticoagulant.

Overall (*Table 3*), reperfusion therapies were administered in 21% of cases, including thrombolysis in 15% of patients and thrombectomy in 9%. Thrombolysis was significantly more prescribed in CE patients (26%,  $p < 0.05$ ) and LAA patients (26%,  $p < 0.05$ ) than in SAO patients (10%). Thrombectomy was performed in 16% of LAA cases, significantly more than in cases where the cause of the IS was undetermined (5%,  $p < 0.0001$ ) or of another etiology (6%,  $p < 0.01$ ).

Patients across distinct IS subtypes exhibited varying early survival rates (log-rank test,  $p < 0.0001$ ) (Figure 5). The overall survival rate of patients after IS was 86% (95% CI: 84% – 88%). Survival rates were greater after SAO (97%, 95% CI: 95% – 100%) or LAA (95%, 95% CI: 92% – 98%) compared to those after UND (85%, 95% CI: 83% – 88%), CE (83%, 95% CI: 80% – 85%), or OC (80%, 95% CI: 73% – 87%).



**Figure 5.** Kaplan-Meier curves by subtypes within 28 days after IS, 2014 – 2021.

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes.

Survival rates: SAO (97%, 95% CI: 95% – 100%); LAA (95%, 95% CI: 92% – 98%); UND (85%, 95% CI: 83% – 88%); CE (83%, 95% CI: 80% – 85%); and OC (80%, 95% CI: 73% – 87%).

Within the individual Cox models (Table 5), the prognostic factors for early mortality were: age, strokes of CE, UND, or OC etiologies, a NIHSS score higher than 4, dyslipidemia, AF, ischemic heart disease, dementia, prior VKA prescription, and prior heparin prescription.

**Table 5.** Individual Cox models examining the prognostic factors for early mortality in IS patients, 2014 – 2021.

	HR	95% CI	p*
Female	1.0	0.8-1.3	0.9
Age (5 years)	1.2	1.1-1.3	<0.0001
<b>Etiology</b>			
Small-artery occlusion	Ref	Ref	Ref
Cardioembolic stroke	5.7	2.3-14.0	<0.001
Large-artery atherosclerosis	1.9	0.6-5.7	0.3
Other determined causes	11.1	4.2-29.3	<0.0001
Undetermined causes	5.9	2.4-14.6	<0.0001
<b>NIHSS score at admission</b>			
[0-2]	Ref	Ref	Ref
[3-4]	1.8	0.5-6.7	0.4
[5-10]	6.4	2.2-18.5	<0.001
[11-36]	29.8	10.9-81.0	<0.0001
Unknown	37.7	13.9-102.0	<0.0001
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
Hypertension	0.8	0.6-1.1	0.2
Dyslipidemia	0.8	0.6-1.0	<0.05
Diabetes	1.2	0.9-1.6	0.2
<b>Medical History</b>			
Stroke	1.1	0.8-1.5	0.4
Transient ischemic attack	0.7	0.4-1.2	0.2
Dementia	1.8	1.3-2.4	<0.001
Atrial fibrillation	2.0	1.6-2.7	<0.0001
Ischemic heart disease	1.4	1.0-1.8	<0.05
Lower limb arterial disease	1.4	1.0-2.1	0.1
Sleep apnea	0.6	0.3-1.2	0.1
<b>Pre-admission prescriptions</b>			
Anticoagulants <sup>†</sup>	1.9	1.4-2.5	<0.0001
<i>Vitamin K antagonists</i>	1.9	1.3-2.7	<0.001
<i>Direct oral anticoagulants</i>	1.1	0.7-1.7	0.6
<i>Heparins</i>	2.9	1.9-4.5	<0.0001
Antiplatelet agents	1.0	0.8-1.2	0.8
Antihypertensive treatments <sup>‡</sup>	0.8	0.6-1.1	0.1
<i>ACE inhibitors</i>	1.0	0.8-1.3	1
<i>Other AHT</i>	0.8	0.6-1.1	0.1
Statins	0.8	0.6-1.0	0.05
<b>Acute phase stroke treatments</b>			
Reperfusion therapies <sup>§</sup>	1.0	0.7-1.3	0.9
<i>Thrombolysis</i>	0.7	0.5-1.0	0.06
<i>Thrombectomy<sup>¶</sup></i>	1.4	1.0-2.1	0.06

IS, ischemic stroke; HR, hazard ratio; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; Ref, reference; AHT, antihypertensive treatment; ACE, angiotensin-converting enzyme.

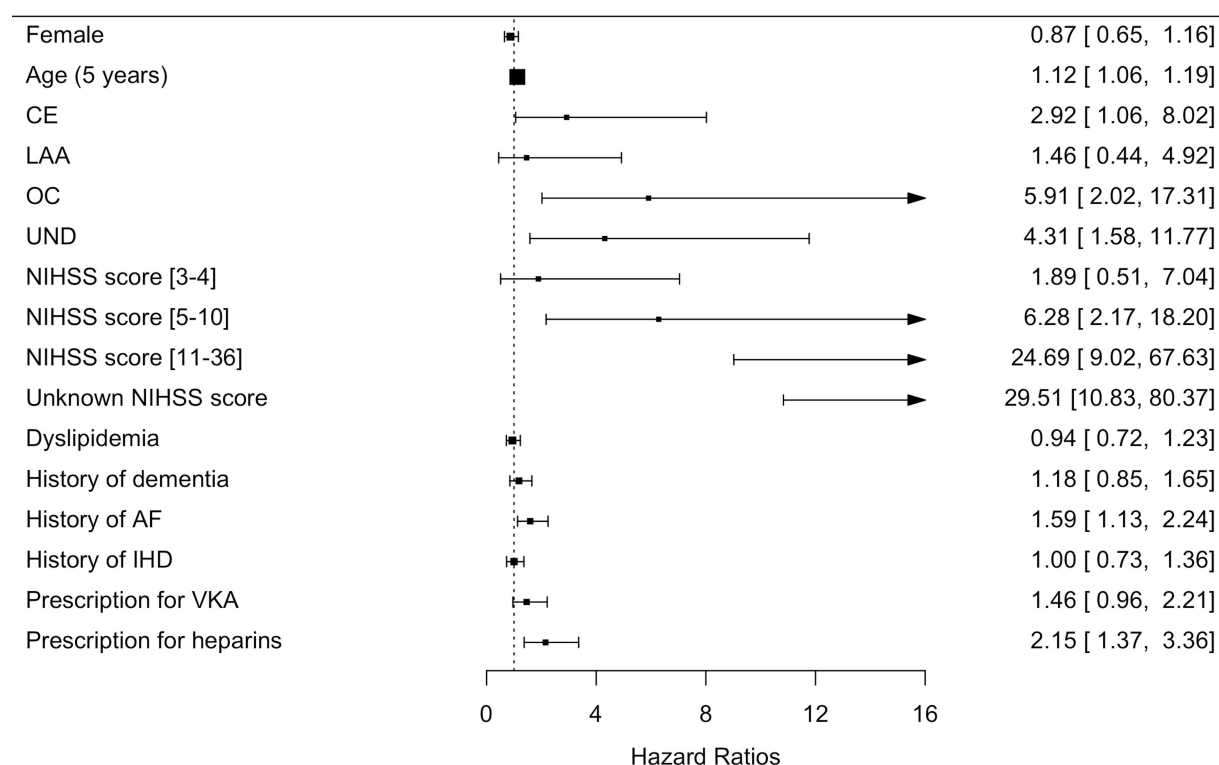
\* p-values are adjusted for age and sex, with sex adjusted for age only, and age adjusted for sex only.

<sup>†</sup> Anticoagulants are not mutually exclusive.

<sup>‡</sup> Antihypertensive medications are not mutually exclusive.

<sup>§</sup> Reperfusion therapies are not mutually exclusive.

The multivariate Cox model (*Figure 6*) revealed that the risk of early post-stroke death was higher for older patients (+5 years: HR = 1.1, 95% CI: 1.1 – 1.2). Patients with CE, UND, or OC exhibited a greater risk compared to those with SAO (CE: HR = 2.9, 95% CI: 1.1 – 8.0; UND: HR = 4.3, 95% CI: 1.6 – 11.8; and OC: HR = 5.9, 95% CI: 2.0 – 17.3). An increased risk of early post-stroke death was also observed in patients with a high NIHSS score at admission (NIHSS [11 – 36]: HR = 24.7, 95% CI: 9.0 – 67.6). Additionally, a history of AF (HR = 1.6, 95% CI: 1.1 – 2.2) and a pre-admission prescription for heparins (HR = 2.2, 95% CI: 1.4 – 3.4) were also identified as independent prognostic factors for early mortality.



**Figure 6.** Multivariate Cox model for 28-day mortality after IS, 2014 – 2021.

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; AF, atrial fibrillation; IHD, ischemic heart disease; VKA, vitamin K antagonist. References: for subtype, SAO; for NIHSS score, [0 – 2].

## 5. Discussion

Considering the heterogeneity of IS pathophysiology, our registry-based study aimed to comprehensively analyze the medical characteristics and treatments of IS patients, stratified by etiology. AF emerged as both underdiagnosed and undertreated in patients with CE. Mortality rates were higher following CE, OC, and UND compared to SAO or LAA. In the context of limited knowledge regarding prognostic factors for early mortality, our multivariate analysis indicated that CEs, OCs, UNDs, AF, severity, and prior heparin prescriptions were associated with a higher risk of mortality within the first month following an IS.

For more than a third of CE patients with AF, the diagnosis of AF was established after admission. Furthermore, among CE patients with AF diagnosed pre-admission, only half had received a prescription for OACs. Similar patterns were observed in Germany (98) and Dijon, France (94). These data underscore the substantial proportion of AF cases that remain underdiagnosed and undertreated (94,98,99). Clinicians have reported struggling to adjust VKA therapies and fearing the risk of bleeding in elderly patients (10). Nevertheless, ample evidence supports the clinical benefits of prescribing OACs in these patients. Given these results, preventive strategies should increase their focus on identifying patients at risk of AF, as well as those who are suboptimally treated with OACs (10).

While AF was both underdiagnosed and undertreated, CEs were not only frequent but also severe (18,83,86). Adverse outcomes following CEs may be partly attributed to patients' advanced age (8,92), cardiovascular comorbidities (8,92), or extensive infarct volumes (100). However, our multivariate analysis revealed that patients with CE still had a higher risk of early mortality than those with SAO, even after adjusting for age, sex, NIHSS score, histories of AF, dyslipidemia, dementia, ischemic heart disease, and prescriptions for VKAs and heparins. These findings warrant further investigation to understand the underlying mechanisms behind the increased mortality risk observed in patients with CE.

Our findings suggest that AF's impact on IS prognosis may extend beyond its role as a risk factor for CEs. Although prior studies found an association between AF and increased mortality after IS (90,101,102), in our study, AF emerged as an independent indicator of early mortality after IS, irrespective of IS etiology. An



American study revealed worse 3-month functional status in CE patients with AF compared to those without, irrespective of infarct volume and severity at admission, and suggests that AF independently forecasts an unfavorable outcome after a CE stroke (103). Further investigations are needed to confirm and understand these results (103).

Although the NIHSS score reliably predicts one-month mortality after IS (18,19,102,104), few studies have examined this association while incorporating IS subtypes as covariates in multivariate analysis. Notably, these studies differ from ours in terms of timeframes and population characteristics (18,80,87,105). Additionally, we designated SAO as the reference etiology due to its lowest mortality rate, but this was not consistently observed across all studies (18,80). Our findings, revealing independent associations of the IS etiology (CE, OC, and UND) with early mortality irrespective of the stroke's severity at admission, require additional investigations.

Finally, our study identified that having a pre-admission prescription for heparin was a prognostic indicator for mortality within the first month following IS. Possible explanations include confounding factors such as major comorbidities (surgery, trauma, hospitalization for acute medical illness, cancer...) (106,107), for which heparins may have been prescribed for the prevention or treatment of venous thromboembolism (106,107).

Our study has limitations. Potential confounding factors may not have been accounted for. The impact of certain cardiovascular risk factors on survival, such as smoking or obesity could not be explored due to significant missing data. Furthermore, calculating the CHA2DS2-VASc score to assess eligibility for OACs in AF patients was not feasible, as the variable 'congestive heart failure' is not recorded in our registry. Similarly, the Screening for Atrial Fibrillation Scale (SAFE), which combines the majority of parameters associated with AF (age, bronchopathy, thyroid disease, elevation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, left atrial enlargement, cortical topography of stroke, and intracranial large vessel occlusion) (108) and can predict the presence of occult AF in IS patients, could not be calculated. Moreover, cases of stroke in patients under 35 years old were not collected by the registry during the first two years covered by the study (2014 – 2015). Cases aged 18 to 35 were collected from 2016 onwards due to the increase in the incidence of stroke in young subjects (109). Finally, the study covers a wide time period (2014 – 2021), during which acute IS

management practices may have evolved, particularly with the publication of new recommendations regarding indications for thrombolysis (71,110) and thrombectomy (110).

This registry-based study possesses notable strengths. We utilized data from the Lille Stroke registry, carefully collected with the intention of exhaustively covering all strokes occurring in the area, encompassing both in-hospital and out-of-hospital cases, thereby reducing the risk of selection bias (2). The precision of the registry allowed cross-referencing with an average of 3.5 sources per case, minimizing the risk of data gaps or misinformation to the greatest extent possible. Our comprehensive dataset enabled a thorough examination of IS patients, from their medical histories to their 28-day survival outcome. Finally, we precisely analyzed prognostic factors for early mortality, including IS etiology, contributing valuable insights into understanding mortality outcomes after IS and identifying patients at higher risk of death within the first 28 days.

## **6. Conclusion**

In conclusion, our registry-based study underscores crucial areas for further research and intervention in stroke management and prevention. The underdiagnosis and undertreatment of AF highlight the necessity for improved targeted prevention strategies aimed at reducing the incidence of CEs, which are notable for their high frequency and severity. Etiology emerges as an independent predictor of 1-month mortality, irrespective of stroke severity, along with a history of AF and pre-admission heparin prescription.

# Discussion

Au vu de l'hétérogénéité des mécanismes pouvant conduire à un AVC ischémique, l'objectif de notre étude était d'analyser de façon complète les profils cliniques des patients selon l'étiologie. Chez les patients ayant présenté un AVC cardioembolique, la FA était à la fois sous-diagnostiquée et sous-traitée avant l'hospitalisation. Les taux de mortalité étaient plus élevés après un AVC cardioembolique, d'autre cause déterminée ou de cause indéterminée, en comparaison avec les AVC lacunaires ou des grosses artères. Dans un contexte de connaissances limitées concernant les facteurs pronostiques de la mortalité précoce, l'analyse multivariée a montré que les AVC cardioemboliques, d'autre cause déterminée ou de cause indéterminée, ainsi que la FA, la sévérité à l'admission et une prescription antérieure d'héparine étaient associés à une augmentation du risque de mortalité dans les 28 jours suivant un AVC ischémique.

Dans la présente étude, 36 % des infarctus étaient cardioemboliques, 9 % étaient lacunaires, 9 % correspondaient à un AVC des grosses artères, 6 % étaient des infarctus d'autre cause déterminée et 39 % étaient de cause indéterminée. D'après une méta-analyse, les études en population menées sur des patients caucasiens vivant dans des pays à hauts revenus indiquaient que l'AVC cardioembolique était l'étiologie la plus fréquente (30 %, IC 95 % : 27 % – 33 %) (111). Ensuite, les infarctus lacunaires étaient responsables d'environ 19 % (IC 95 % : 16 % – 22 %) de l'ensemble des AVC ischémiques, les AVC des grosses artères de 15 % (IC 95 % : 11 % – 19 %) d'entre eux, ceux d'autre cause déterminée de 3 % (IC 95 % : 2 % – 4 %) d'entre eux et ceux de cause indéterminée de 35 % (IC 95 % : 31 % – 39 %) d'entre eux (111). Cependant, cette méta-analyse indique que les résultats étaient très hétérogènes entre les études (111). Dans la présente étude, conduite sur la période 2014 – 2021, une proportion plus importante d'AVC cardioemboliques (36 %) a été retrouvée par rapport à la méta-analyse (30 %). Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que la méta-analyse, conduite sur la période 1993 – 2015, retrouvait une augmentation de la proportion de cette étiologie dans les populations caucasiennes avec le temps (croissance annuelle de 2,4 %,  $p < 0,01$ ) (111). De plus, notre étude indiquait que 9 % des AVC ischémiques étaient

dus à un infarctus lacunaire contre 19 % dans la méta-analyse (111). Cette différence pourrait être expliquée par une décroissance de la proportion d'infarctus lacunaires dans les populations caucasiennes avec le temps (4,7 % par an,  $p = 0,001$ ) (111). Les proportions d'AVC des grosses artères, d'autre cause déterminée et de cause indéterminée (9 %, 6 % et 39 %, respectivement) retrouvées dans notre étude sont proches de celles rapportées dans la littérature (111).

Dans cette étude, les patients ayant présenté un AVC cardioembolique étaient plus souvent des femmes (sexe ratio 0,60), alors que ceux ayant présenté un AVC des grosses artères étaient plus souvent des hommes (sexe ratio 1,86,  $p < 0,0001$ ). De plus, ceux ayant présenté un AVC cardioembolique étaient en moyenne plus âgés (moyenne 78, écart-type 16) que pour les autres étiologies. Ces résultats sont en accord avec la littérature (2,81,83,84,86,91,112,113). L'espérance de vie plus longue chez les femmes et le risque de présenter une FA croissant avec l'âge peuvent expliquer les résultats observés chez les patients ayant présenté un AVC cardioembolique (3,92). Le jeune âge des patients ayant présenté un AVC d'autre cause déterminée (moyenne 63, écart-type 16) peut s'expliquer en partie par le fait que les dissections artérielles, cause fréquente d'AVC pour ce sous-type, surviennent généralement chez les patients jeunes (114).

Dans la présente étude, les prévalences des principaux facteurs de risque cardiovasculaires ne différaient pas significativement en fonction de l'étiologie, après ajustement sur l'âge et le sexe. Cependant, celles-ci étaient globalement élevées (69 % pour l'HTA, 43 % pour la dyslipidémie et 32 % pour le diabète) mais étaient en accord avec celles rapportées dans des études populationnelles portant sur des sujets habitants dans des pays occidentaux à hauts revenus (56 % à 87 % pour l'HTA, 17 % à 64 % pour la dyslipidémie et 9 % à 33 % pour le diabète) (2,3,37,81,113,115–117). La prévalence élevée de ces facteurs de risque pourrait être expliquée par plusieurs raisons. D'une part, le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires en population générale (118). D'autre part, notre étude s'intéresse aux cas d'AVC aussi bien initiaux que récurrents. La littérature a montré que les patients présentant un AVC récurrent avaient en moyenne un nombre plus élevé de facteurs de risque que ceux présentant un premier AVC (119).

Dans notre étude, la prévalence de l'HTA s'élevait à 76 % pour les patients ayant présenté un AVC cardioembolique, à 70 % pour ceux ayant présenté un infarctus lacunaire et à 67 % pour ceux ayant présenté un AVC des grosses artères, sans différence significative en fonction du sous-type. Bien que des études aient montré une association positive entre l'HTA et l'infarctus lacunaire (3,53,117) ou l'AVC des grosses artères (53), d'autres n'ont pas rapporté d'association entre l'HTA et le sous-type d'AVC ischémique (2,91,113). Concernant la dyslipidémie, la prévalence était de 51 % pour les patients ayant présenté un AVC des grosses artères et de 36 % pour les patients ayant présenté un AVC lacunaire. Bien que des études aient montré une association entre la dyslipidémie et le fait de présenter un AVC des grosses artères (2,53,116) ou un AVC lacunaire (3,53,116), aucune différence de prévalence entre les sous-types n'a été retrouvée dans notre étude, en accord avec d'autres études (113,120). Enfin, la prévalence du diabète était de 37 % chez les patients ayant présenté un AVC lacunaire et de 34 % chez ceux ayant présenté un AVC des grosses artères, sans différence significative entre les sous-types. Dans la littérature, une association entre l'AVC lacunaire et le diabète est retrouvée (53,116,121) mais de façon inconstante (2,3,91,120). Cette association est également inconstamment retrouvée pour l'AVC des grosses artères (53,122).

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les résultats divergents constatés dans la littérature. Tout d'abord, il est bien connu que la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires augmente avec l'âge. Par conséquent, il est logique d'observer une fréquence plus élevée de ces facteurs dans les étiologies où l'âge moyen des patients est plus élevé. Toutefois, cette différence est atténuée après ajustement statistique sur l'âge. Ensuite, une étude suggère qu'un biais de classement pourrait être à l'origine d'une surestimation de l'association entre l'HTA, le diabète et l'infarctus lacunaire (120). D'après cette étude, ces deux facteurs de risque augmenteraient le risque d'AVC ischémique en général, sans être spécifiques à une étiologie (120). De plus, une méta-analyse a montré des associations plus fortes entre les facteurs de risque et les sous-types dans les études sur patients hospitalisés par rapport à celles basées sur des registres populationnels (2). Cela peut être en partie expliqué par des prévalences de facteurs de risque différentes entre les patients hospitalisés et non hospitalisés, pouvant ainsi entraîner un biais de sélection dans les études basées uniquement sur des registres hospitaliers (2). Ces résultats soulignent

l'importance de continuer à explorer ces associations entre facteurs de risque et étiologie d'AVC ischémique en population, afin que celles-ci puissent être éclaircies (2,3,91).

Dans cette étude, plus du tiers des patients ayant présenté un AVC cardioembolique avaient un diagnostic de FA établi après l'admission. De plus, parmi les patients ayant présenté un AVC cardioembolique et qui avaient une FA diagnostiquée avant l'admission, seulement la moitié avaient une prescription d'anticoagulants oraux. Les résultats de notre étude doivent être nuancés au regard du fait que tous les AVC cardioemboliques ne sont pas causés par la FA (123). De plus, le calcul du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc aurait pu donner une estimation de la proportion de patients potentiellement éligibles à la prescription d'anticoagulants oraux parmi ceux présentant une FA (124) (*Annexe 1*). Cependant, ce score n'a pas pu être calculé, en raison de l'absence de recueil de la variable 'insuffisance cardiaque' dans le registre. De même, le score HAS-BLED (*Annexe 2*), qui aurait pu permettre d'estimer la proportion de patients pour lesquels un anticoagulant était contre-indiqué à cause d'un risque de saignement trop important (125), n'a pas pu être calculé en raison de l'absence de recueil d'un antécédent d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'une prédisposition aux hémorragies, d'un INR labile, ou encore d'éthylisme chronique. Cependant, des études conduites à Dijon (94) et en Allemagne (98) laissent supposer qu'un nombre non négligeable de cas de FA restent sous-diagnostiqués et sous-traités (94,98,99). En effet, des cliniciens ont rapporté des difficultés à ajuster les traitements par AVK car ils craignaient la survenue de saignements chez la personne âgée, bien que la littérature ait largement montré les bénéfices de la prescription d'anticoagulants oraux dans cette population (10). Au vu de ces résultats, des stratégies de prévention devraient se concentrer sur l'identification des patients à risque de FA, ainsi que ceux qui sont insuffisamment traités (10).

Alors que la FA est sous-diagnostiquée et sous-traitée, les cas d'AVC cardioemboliques sont particulièrement fréquents et sévères (18,83,86). Dans cette étude, le score NIHSS médian à l'admission des patients ayant présenté un AVC cardioembolique était le double de celui des patients ayant présenté un infarctus lacunaire ( $p < 0,0001$ ). Ces résultats sont en accord avec la littérature indiquant que les AVC cardioemboliques seraient généralement les infarctus cérébraux les plus graves,

alors que les infarctus lacunaires seraient les plus bénins (116,126,127). La sévérité et le pronostic fonctionnel défavorable liés aux AVC cardioemboliques peuvent être en partie attribués à l'âge avancé des patients (8,92), à leurs comorbidités cardiovasculaires (8,92) ou encore au volume important des zones ischémisées (100). Au contraire, les patients ayant présenté un AVC lacunaire auraient tendance à avoir un profil clinique plus favorable que les autres patients avant la survenue de l'événement (54).

Dans la présente étude, conduite sur des événements ayant eu lieu de 2014 à 2021, une thrombolyse a été administrée dans 15 % des cas, sans augmentation significative avec le temps. D'après la littérature, le taux d'administration de ce traitement varie de 10 % à 15 % dans les pays à hauts revenus (23). D'après un rapport français utilisant des données issues du PMSI, le taux national de thrombolyse a significativement augmenté entre 2011 et 2016, passant de 8,6 % à 14,3 % ( $p < 0,001$ ), probablement grâce au développement et à la structuration des UNV (28). Cependant, ce même rapport indique que le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'arrivée à l'hôpital a stagné entre 2011 et 2016, passant de 3 h 3 min à 3 h 7 min respectivement (28). D'après une analyse complémentaire, la principale contre-indication à l'administration de la thrombolyse dans notre étude était le délai entre l'apparition des symptômes et l'admission, ce qui est en accord avec la littérature (128,129). Ces constats soulignent le challenge que constitue encore l'admission des patients dans un délai compatible avec l'administration de la thrombolyse (130). Dans notre étude, une thrombolyse était significativement plus souvent administrée en cas d'AVC cardioembolique (26 %) ou des grosses artères (26 %), qu'en cas d'infarctus lacunaire (10 %), après ajustement sur l'âge et le sexe. Ce résultat peut s'expliquer en partie par des différences de sévérité en fonction du sous-type d'AVC ischémique présenté. En effet, les infarctus lacunaires sont en général moins graves que les AVC cardioemboliques, or un AVC mineur peut être une contre-indication à l'administration d'une thrombolyse (110).

Une thrombectomie était quant à elle réalisée dans 9 % des cas dans notre échantillon, passant de 4 % à 11 % entre 2014 et 2021. Ce taux semble plutôt élevé, puisqu'une étude américaine rapporte des taux de thrombectomie évoluant de 0,1 % en 2004 à 2,4 % en 2016 (23). Il serait intéressant de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'études plus récentes, prenant en compte les changements dans les

recommandations concernant cette intervention. Cependant, ces données sont rarement rapportées dans la littérature et ne sont pas centralisées pour la plupart des pays (23). Dans la présente étude, les patients ayant présenté un AVC des grosses artères ou un AVC cardioembolique avaient les taux de thrombectomie les plus élevés (12 % et 16 %, respectivement). En effet, cette thérapie endovasculaire a démontré une efficacité dans la désocclusion de vaisseaux intra ou extra-crâniens provenant d'un thrombus in situ ou d'un embolie d'origine cardiaque (131), expliquant les taux observés.

Bien que la mortalité à un mois soit considérée comme étant un bon indicateur de la létalité associée à l'événement, peu d'études s'intéressent à cette fenêtre de suivi (16). Dans notre étude, le taux de mortalité à un mois d'un AVC ischémique était de 14 % (IC 95 % : 12 % – 16 %), en accord avec la littérature, qui rapporte des taux oscillant entre 14 % et 16 % (19,83,89,132).

Dans la présente étude, les patients présentaient des taux de mortalité à 28 jours différents selon l'étiologie de l'AVC ischémique présenté. Ce taux était plus élevé en cas d'AVC d'autre cause déterminée (20 %), cardioembolique (17 %) ou de cause indéterminée (15 %), qu'en cas d'AVC des grosses artères (5 %) ou d'infarctus lacunaire (3 %). La littérature rapporte des taux comparables de mortalité à un mois variant de 13 % à 30 % après un AVC cardioembolique, de 4 % à 18 % après un AVC de cause indéterminée, de 1 % à 17 % après un AVC des grosses artères et de 0 % à 4 % après un infarctus lacunaire (19,83,86,91,133,134). Le taux de mortalité élevé en cas d'AVC cardioembolique pourrait être attribué en partie à la physiopathologie de ces événements. En effet, les embolies larges peuvent conduire à des infarctus volumineux, pouvant conduire à des conséquences fonctionnelles et vitales sévères (100). De plus, l'âge avancé des patients et la prévalence élevée de comorbidités cardiovasculaires ont pu contribuer à aggraver le pronostic de ces patients (92). Dans notre étude, le taux de mortalité à 28 jours d'un AVC d'autre cause déterminée était élevé. Ce résultat est difficile à comparer à la littérature car peu d'études rapportent des données concernant la survie pour cette entité hétérogène composée de causes rares d'AVC ischémique (1). On peut supposer que la survie de ces patients dépend à la fois de l'événement ischémique, mais aussi de la gravité de la pathologie à l'origine de l'AVC. De même, la grande hétérogénéité au sein des AVC de cause indéterminée, regroupant les infarctus de causes multiples avec ceux dont



la cause est inconnue, rend l'analyse complexe (59). Les raisons expliquant le taux élevé de mortalité observé nécessitent des investigations plus poussées.

D'après notre analyse multivariée, l'étiologie constitue un facteur pronostique de la mortalité à un mois. Ce constat a également été fait dans d'autres études, mais celles-ci différaient de la nôtre en terme de période de suivi et de caractéristiques de la population étudiée (16,18,80,87,105). De plus, nous avons choisi de désigner les AVC lacunaires comme référence pour l'étiologie car il s'agit du sous-type pour lequel les patients présentaient le plus faible taux de mortalité à 28 jours, mais certaines études ont choisi une autre étiologie comme référence. La littérature a montré qu'à 7 jours (16), 3 mois (80) et 3 ans (87), les infarctus non lacunaires sont associés à un risque accru de mortalité par rapport aux infarctus lacunaires. Notre étude ajoute qu'à 28 jours, les patients ayant présenté un AVC cardioembolique, de cause indéterminée ou d'autre cause déterminée présentaient un risque de mortalité accru par rapport à ceux ayant présenté un AVC lacunaire. Cette association restait significative après ajustement sur l'âge, le sexe, le score NIHSS, les antécédents de FA, de dyslipidémie, de démence, de coronaropathie et sur les prescriptions d'AVK et d'héparine. Ces résultats requièrent des investigations approfondies, afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à l'augmentation de risque de mortalité observée pour ces trois sous-types.

Ensuite, la présente étude suggère que l'impact de la FA sur le pronostic de l'AVC ischémique pourrait s'étendre au-delà du fait qu'elle représente un facteur de risque pour l'AVC cardioembolique. Des études précédentes ont montré une association entre la FA et un risque de mortalité accru après un AVC ischémique (90,101,102,135). Dans notre étude, la FA est apparue comme un indicateur de la mortalité précoce, indépendamment de l'étiologie de l'événement. Une étude américaine a révélé que les patients ayant présenté un AVC cardioembolique dû à une FA avaient un plus mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois que ceux qui ne présentaient pas de FA, indépendamment du volume de l'infarctus et de la sévérité à l'admission (103). De plus, une étude espagnole révélait que la FA était associée à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière chez les patients ayant présenté un AVC cardioembolique, mais aussi chez ceux ayant présenté un AVC des grosses artères (136). Ces résultats suggèrent que la FA serait un indicateur du devenir des

patients indépendant de l'étiologie (103). Des études ultérieures sont nécessaires afin de confirmer et comprendre ces résultats (103).

Bien qu'il ait été montré que le score NIHSS était un facteur associé à la mortalité précoce après un AVC ischémique (18,19,102,104), peu d'études ont analysé cette association en incorporant l'étiologie dans leurs analyses multivariées. Nos résultats, qui suggèrent une association entre l'étiologie et la mortalité précoce, indépendamment de la sévérité à l'admission, requièrent des investigations supplémentaires.

Ensuite, le fait d'avoir une prescription d'héparine a été identifié dans cette étude comme un facteur pronostique défavorable dans le mois suivant un AVC ischémique. Une hypothèse pour expliquer cette observation est l'absence de prise en compte de facteurs de confusion. En effet, ces patients ont pu recevoir une prescription d'héparine en raison de comorbidités graves qui nécessitaient une prévention du risque thromboembolique, telles qu'une chirurgie, un traumatisme, une hospitalisation pour une pathologie aiguë, un cancer, etc. (106,107). Cette association serait alors le reflet indirect d'une mortalité accrue chez des patients dont l'état général était déjà altéré avant la survenue de l'AVC ischémique. De plus, l'administration d'héparine chez un patient avant son admission a pu présenter une contre-indication à l'administration d'une thrombolyse, ainsi qu'augmenter son risque de présenter une transformation hémorragique de son infarctus.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'association significative entre la thrombolyse ou la thrombectomie et la mortalité dans le mois suivant un AVC ischémique. Une étude espagnole n'a pas non plus mis en évidence d'association entre les traitements de reperfusion et la mortalité à trois mois (80). Concernant la thrombectomie mécanique, une étude américaine suggérait que les bénéfices de cette procédure seraient moins évidents en pratique clinique qu'au cours des essais contrôlés randomisés (137). En effet, cette étude suppose qu'une sélection trop stricte des patients dans les essais cliniques gênerait la généralisabilité des résultats pour la pratique clinique (137). Il apparaît nécessaire de poursuivre les investigations afin d'éclaircir ces résultats.

Ce travail s'appuie sur des données extraites du Registre des AVC de Lille. Les registres de population permettent d'enregistrer de façon continue et exhaustive les cas, avec une collecte de données minutieuse et de qualité. Cependant, les registres

populationnels font l'objet de critiques en raison des ressources importantes qu'ils nécessitent pour leur fonctionnement (138). Les registres hospitaliers nécessitent moins de ressources que les registres de population. Cependant, l'inclusion des patients dans ces derniers dépend de leur lieu de soin et non de leur lieu de résidence, ce qui peut entraîner des biais de sélection (2). Les bases de données médico-administratives sont quant à elles de plus en plus utilisées et permettent d'étudier de très larges cohortes de patients à partir de données hospitalières et ambulatoires (138). Cependant, leur utilisation est complexe (138). En outre, ces bases de données sont conçues principalement à des fins de gestion économique et non pour des analyses épidémiologiques (138). Par conséquent, la fiabilité du codage des diagnostics dans le PMSI a été mise en question, car ce système est avant tout orienté vers la valorisation financière (138). On peut en déduire que chacune de ces bases de données présente ses propres avantages et inconvénients, ce qui rend ces outils complémentaires pour assurer une surveillance épidémiologique de qualité (138).

Cette étude présente plusieurs limites. Bien que l'étude couvre une période étendue (2014 – 2021), ce qui a permis d'inclure un grand nombre de sujets et d'augmenter la puissance statistique des analyses, cela complique l'interprétation des résultats en raison de changements possibles dans les pratiques, notamment en ce qui concerne la thrombolyse (71,110) et la thrombectomie (110). En outre, cette période inclut les années 2020 et 2021, qui ont été impactées par la pandémie de Covid-19. Cela a pu affecter le délai de recours aux soins des patients, ainsi que l'organisation intra-hospitalière (139). De plus, les critères d'inclusion dans le registre ont été modifiés au fil des années. En effet, les patients de moins de 35 ans n'étaient pas inclus dans le registre pendant les deux premières années couvertes par l'étude (2014 – 2015), mais ont été inclus à partir de 2016 en raison d'une augmentation du nombre de cas d'AVC dans cette population (109). Concernant les analyses de survie, elles sont limitées aux 28 premiers jours après la survenue de l'événement car les données de survie à 3 mois ne sont collectées dans le registre que depuis 2018. Or, des études ont montré que près de la moitié des décès surviennent entre le 2<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> mois, soulignant la nécessité de poursuivre la surveillance au-delà de 28 jours (15). Ensuite, certains facteurs de confusion potentiels ont pu ne pas être pris en compte dans le modèle multivarié. Par exemple, certains

facteurs de risque cardiovasculaires, tels que le tabac ou l'obésité, n'ont pas pu être analysés en raison d'un pourcentage important de données manquantes dans la base de données du registre. Enfin, malgré un nombre important de cas d'AVC collectés, les facteurs pronostiques propres à chaque étiologie n'ont pas pu être explorés en raison d'une puissance statistique insuffisante. Des investigations ultérieures, sur des cohortes plus larges, seront nécessaires pour mieux comprendre les facteurs intervenant dans la mortalité précoce pour chaque sous-type d'AVC ischémique.

Cette étude basée sur le Registre des AVC de Lille possède également des forces. En effet, les données utilisées ont été collectées avec l'intention d'approcher l'exhaustivité des AVC survenant dans la zone surveillée. Les cas pouvaient être identifiés à partir des données intra-hospitalières mais également extra-hospitalières, ce qui minimisait le risque de biais de sélection (2,3,91). De plus, la précision du registre a permis de croiser les sources en moyenne 3,5 fois par cas, ce qui minimisait les risques de données manquantes ou erronées. Enfin, cette étude a permis de contribuer à améliorer la connaissance des facteurs entrant en jeu dans le pronostic précoce après un AVC ischémique, et en particulier le rôle joué par l'étiologie sur la survie. Ces analyses contribuent à mieux identifier les patients dont le risque de décès est élevé dans les 28 jours suivant un AVC ischémique.

# Conclusion

Cette étude met en évidence que les AVC cardioemboliques sont fréquents, sévères et associés à une mortalité précoce élevée. Cependant, une partie de ces événements pourrait probablement être évitée grâce à un diagnostic de la FA de façon plus précoce et à une amélioration de la prise en charge de celle-ci.

De plus, cette étude indique qu'un antécédent de FA pourrait être un facteur associé à une augmentation de la mortalité à 28 jours, indépendamment de l'étiologie de l'AVC ischémique. Dans un contexte d'incidence croissante de la FA dans les pays à index socio-démographique élevé, la prise en charge de cette pathologie devient un enjeu crucial dans la réduction du fardeau de l'AVC ischémique.

Enfin, cette étude révèle qu'à gravité égale, la survie précoce après un AVC ischémique semble dépendre de l'étiologie de l'événement. Cela indique la nécessité de poursuivre la recherche pour mieux identifier les profils des patients pour chaque étiologie, afin de diminuer le risque de survenue de ces événements et ainsi réduire le handicap et la mortalité associés aux AVC ischémiques.

# Liste des tables

Tableau 1. Classification TOAST des sous-types d'AVC ischémiques.....	16
Tableau 2. Critères décisionnels pour la classification TOAST. ....	16
Table 3. Demographic characteristics, medical history, and treatments in patients with ischemic stroke, 2014 – 2021. ....	34
Table 4. Atrial fibrillation diagnoses and pre-admission OAC prescriptions in patients with cardioembolic stroke (N = 689), 2014 – 2021.....	35
Table 5. Individual Cox models examining the prognostic factors for early mortality in IS patients, 2014 – 2021. ....	37

# Liste des figures

Figure 1. Nombre de cas incidents d'AVC dans le monde, 1990 – 2017.....	11
Figure 2. Évolution de l'incidence et de la prévalence standardisées sur l'âge de la FA et du flutter entre cinq régions du monde, 1900 – 2019.....	17
Figure 3. Épidémiologie de la FA : projection de l'augmentation de la prévalence de la FA chez la personne âgée dans l'Union Européenne (2016 – 2060) (panneau de gauche) ; risque cumulé de FA sur la vie en fonction du profil de risque cardiovasculaire (panneau de droite). ....	18
Figure 4. Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse. ..	19
Figure 5. Kaplan-Meier curves by subtypes within 28 days after IS, 2014 – 2021. ...	36
Figure 6. Multivariate Cox model for 28-day mortality after IS, 2014 – 2021. ....	38

# Références

1. 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.
2. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2050–9.
3. Béjot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1344–8.
4. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas JL. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *médecine/sciences*. 2009 Aug 1;25(8–9):727–32.
5. Tsvigoulis G, Safouris A, Kim DE, Alexandrov AV. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J Stroke*. 2018 May 31;20(2):145–66.
6. Das AS, Regenhardt RW, Feske SK, Gurol ME. Treatment Approaches to Lacunar Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Aug 1;28(8):2055–78.
7. Sterne JA, Boudalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017 Mar;21(9):1–386.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018 Aug 1;20(8):1231–42.
9. Pritchett R, Bem D, Turner G, Thomas G, Clarke J, Fellows R, et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2019 Feb;119(02):294–307.
10. Ko D, Lin KJ, Bessette LG, Lee SB, Walkey AJ, Cheng S, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010-2020. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2242964.
11. Yogasundaram H, Dover DC, Hawkins NM, McAlister FA, Goodman SG, Ezekowitz J, et al. Trends in Uptake and Adherence to Oral Anticoagulation for Patients With Incident Atrial Fibrillation at High Stroke Risk Across Health Care Settings. *J Am Heart Assoc*. 2022 Aug 2;11(15):e024868.
12. Abrignani MG, Lombardo A, Braschi A, Renda N, Abrignani V, Lombardo RM. Time trends in antithrombotic therapy prescription patterns: Real-world monocentric study in hospitalized patients with atrial fibrillation. *World J Cardiol*. 2022 Nov



26;14(11):576–98.

13. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention: A Systematic Review. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1451.
14. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820.
15. Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of Case Fatality After Hospitalization for Stroke in France 2010 to 2015. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):305–12.
16. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):349–56.
17. Iluț S, Vesa ȘC, Văcăraș V, Mureșanu DF. Predictors of Short-Term Mortality in Patients with Ischemic Stroke. *Medicina (Mex)*. 2023 Jun 13;59(6):1142.
18. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(15):e0412.
19. Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and Predictors of Death Poststroke: Data from a Multicenter Prospective Cohort of Lebanese Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Apr;28(4):859–68.
20. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Médicale*. 2016 Dec;45(12):e391–8.
21. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7609.
22. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2939–45.
23. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6–16.
24. Groupe des trois Registres AVC de Dijon, Brest, Lille. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres de Dijon, Brest et Lille, 2008-2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;109(17):7–8.
25. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):509–13.
26. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidémiologique Hebd - BEH [Internet]*. 2017 Feb [cited 2024 Sep 2]; Available from: <https://ehesp.hal.science/hal-01754787>
27. L'état de santé de la population en France à l'aune des inégalités sociales | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/les-dossiers-de-la-drees/letat-de-sante-de-la-population-en>

28. Schnitzler A, Erbault M, Solomiac A, Sainte-Croix D, Fouchard A, May-Michelangeli L. Impact du plan AVC sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués : évolution 2011-2016 des indicateurs d'évaluation de la Haute Autorité de santé. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(5):78–84.
29. Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prevalence of stroke, sequelae and difficulties in activities of daily living: French Disabilities and Health Studies 2008-2009. *Bull Épidémiol Hebd.* 2012 Jan 10;1:1–6.
30. L'état de santé de la population en France - Rapport 2011 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/rapports/letat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011>
31. Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, Clanche F, Coudin E. Grandes causes de mortalité en France en 2021 et tendances récentes. *J Epidemiol Popul Health.* 2024 Mar;72:202250.
32. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;25(5):457–507.
33. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007;23(2–3):231–41.
34. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med.* 1963 Jan 24;268:182–92.
35. Cluster WHOND and MH. WHO STEPS stroke manual : the WHO STEPwise approach to stroke surveillance [Internet]. World Health Organization; 2005 [cited 2024 Aug 27]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43420>
36. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005619815>
37. Arboix A, García-Eroles L, Comes E, Oliveres M, Targa C, Balcells M, et al. Importance of Cardiovascular Risk Profile for In-Hospital Mortality Due to Cerebral Infarction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2008 Jan;61(10):1020–9.
38. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci.* 2002 Mar;22(6):449–54.
39. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:1–6.
40. Leary MC, Caplan LR. Cardioembolic stroke: An update on etiology, diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008 Jan;11(Suppl 1):S52–63.
41. Li H, Song X, Liang Y, Bai X, Liu-Huo WS, Tang C, et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health.* 2022 Nov 3;22:2015.
42. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):837–47.
43. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et

- al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
44. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):150–61.
45. Yiin GSC, Howard DPJ, Paul NLM, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014 Oct 7;130(15):1236–44.
46. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462–78.
47. Inserm [Internet]. [cited 2024 Jul 3]. Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
48. Fularski P, Czarnik W, Dąbek B, Lisińska W, Radzioch E, Witkowska A, et al. Broader Perspective on Atherosclerosis—Selected Risk Factors, Biomarkers, and Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan;25(10):5212.
49. Cole JW. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017 Feb 3;23(1):133–57.
50. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines*. 2021 Nov 3;9(11):1602.
51. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
52. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Lacunar Stroke Pathophysiology: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1273–81.
53. Shi Y, Guo L, Chen Y, Xie Q, Yan Z, Liu Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol*. 2021;59(4):378–85.
54. Aldriweesh MA, Alluhidan WA, Al Bdah BA, Alhasson MA, Alsaif SA, Alajlani AA, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Lacunar Stroke: A Hospital-Based Study. *Brain Sci*. 2021 Nov 5;11(11):1466.
55. Lv P, Jin H, Liu Y, Cui W, Peng Q, Liu R, et al. Comparison of Risk Factor between Lacunar Stroke and Large Artery Atherosclerosis Stroke: A Cross-Sectional Study in China. Li Y, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 2;11(3):e0149605.
56. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113–30.
57. Caso V, Turc G, Abdul-Rahim AH, Castro P, Hussain S, Lal A, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the diagnosis and management of patent

- foramen ovale (PFO) after stroke. *Eur Stroke J*. 2024 May 16;23969873241247978.
58. Yaghi S, Engelter S, Del Brutto VJ, Field TS, Jadhav AP, Kicielinski K, et al. Treatment and Outcomes of Cervical Artery Dissection in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2024 Mar;55(3):e91–106.
59. Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, George AJ, Schwickrath M, El Khoury R, et al. Cryptogenic Stroke: Clinical Consideration of a Heterogeneous Ischemic Subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 May;24(5):993–9.
60. Zhang C, Kasner S. Diagnosis, prognosis, and management of cryptogenic stroke. *F1000Research*. 2016 Feb 12;5:F1000 Faculty Rev-168.
61. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
62. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
63. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1998 Oct 17;352(9136):1245–51.
64. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2019–26.
65. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002 Feb;33(2):493–5.
66. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
67. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309.
68. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, et al. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):59–64.
69. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jun 23;379(9834):2352–63.
70. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of

acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):768–76.

71. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar;6(1):I–LXII.

72. Pan YT, Lee JD, Lin YH, Huang YC, Weng HH, Lee M, et al. Comparisons of outcomes in stroke subtypes after intravenous thrombolysis. *SpringerPlus.* 2016 Dec;5(1):47.

73. Berkhemer O, Fransen P, Beumer D. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11–20.

74. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019–30.

75. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

76. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009–18.

77. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296–306.

78. Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Krüssmann V, Mönch S, Kirschke J, Kreiser K, et al. A short history of thrombectomy – Procedure and success analysis of different endovascular stroke treatment techniques. *Interv Neuroradiol.* 2021 Apr;27(2):249–56.

79. Imran R, Mohamed GA, Nahab F. Acute Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke. *J Clin Med.* 2021 Aug 19;10(16):3677.

80. Soriano-Tárraga C, Giralto-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological Age is a predictor of mortality in Ischemic Stroke. *Sci Rep.* 2018 Mar 7;8(1):4148.

81. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2735–40.

82. Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci.* 2019 Aug;403:31–7.

83. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol.* 2007 Feb;6(2):140–8.

84. Lange MC, Cabral NL, Moro CHC, Longo AL, Gonçalves AR, Zétola VF, et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-

based study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Aug;73(8):648–54.

85. Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamanesh A, Amiri A, Farzadfard MT, et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2017 Oct;12(8):835–43.

86. Tan YF, Zhan LX, Chen XH, Guo JJ, Qin C, Xu E. Risk Factors, Clinical Features and Prognosis for Subtypes of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *Curr Med Sci.* 2018 Apr;38(2):296–303.

87. Aked J, Delavaran H, Lindgren AG. Survival, causes of death and recurrence up to 3 years after stroke: A population-based study. *Eur J Neurol.* 2021 Dec;28(12):4060–8.

88. Liu X, Xu G, Wu W, Zhang R, Yin Q, Zhu W. Subtypes and One-Year Survival of First-Ever Stroke in Chinese Patients: The Nanjing Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2–3):130–6.

89. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke.* 2000 May;31(5):1062–8.

90. Keller K, Hobohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm.* 2020 Mar;17(3):383–90.

91. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke.* 1999 Dec;30(12):2513–6.

92. Griñán K, Arboix A, Massons J, Díez L, Vergés E, Gil F, et al. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients. *Rev Invest Clin.* 2021 Feb 8;73(1):4713.

93. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):2071–104.

94. Gabet A, Guenancia C, Duloquin G, Olié V, Béjot Y. Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Characteristics and Time Trends 2006 to 2017 in the Dijon Stroke Registry. *Stroke.* 2021 Jun;52(6):2077–85.

95. Jannou V, Timsit S, Nowak E, Rouhart F, Goas P, Merrien FM, et al. Stroke with atrial fibrillation or atrial flutter: a descriptive population-based study from the Brest stroke registry. *BMC Geriatr.* 2015 Jun 11;15:63.

96. Wang Y, Lim LLY, Heller RF, Fisher J, Levi CR. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Jul 1;84(7):1006–11.

97. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009 Apr 1;8(4):355–69.

98. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Bugge F, Safer A, et al. Stroke

due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2) , CHA(2) DS(2) -VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):117–23.

99. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2019 Jan;50(1):21–7.

100. Lehmann MF, Kallaur AP, Oliveira SR, Alfieri DF, Delongui F, de Sousa Parreira J, et al. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes. *Metab Brain Dis*. 2015 Dec;30(6):1417–28.

101. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009 Aug 9;1:55–65.

102. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, et al. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 May;76(5):679–83.

103. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):1486–92.

104. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):126–31.

105. Shrestha S, Poudel RS, Khatiwada D, Thapa L. Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: a preliminary study from Central Nepal. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:443–8.

106. McRae S. Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials. *Thromb J*. 2014;12(1):27.

107. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.

108. Amaya Pascasio L, Quesada López M, García-Torrecillas JM, Arjona-Padillo A, Martínez Sánchez P. Development of a Score to Predict the Paroxysmal Atrial Fibrillation in Stroke Patients: The Screening for Atrial Fibrillation Scale. *Front Neurol*. 2022;13:900582.

109. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Feb 24;11:157–64.

110. 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.

111. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):814–9.

112. Lahoud N, Abbas MH, Salameh P, Saleh N, Abes S, Hosseini H, et al. A retrospective analysis of 254 acute stroke cases admitted to two university hospitals in Beirut: classification and associated factors. *Funct Neurol*. 2017 Mar;32(1):41–8.
113. Jackova J, Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, Volna M, Baluchova J, et al. Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2020 Feb;29(2):104503.
114. Béjot Y, Daubail B, Debette S, Durier J, Giroud M. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2014 Oct;9(7):879–82.
115. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, Risk Factors and Sex Differences in Ischemic Stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a Population-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69–75.
116. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2559–66.
117. Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the “Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry.” *Acta Neurol Scand*. 2000 Oct;102(4):264–70.
118. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441–50.
119. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI, Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2001;12(3):145–51.
120. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):891–901.
121. You R, McNeil JJ, O’Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1483–7.
122. Assarzagdegan F, Tabesh H, Shoghli A, Ghafoori Yazdi M, Tabesh H, Daneshpajoo P, et al. Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories. *Iran J Public Health*. 2015 Oct;44(10):1387–94.
123. Díaz Guzmán J. Cardioembolic stroke: epidemiology. *Neurol Barc Spain*. 2012 Mar;27 Suppl 1:4–9.
124. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.
125. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *CHEST*. 2010 Nov 1;138(5):1093–100.
126. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in Acute Stroke Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):5–13.



127. Zhang Z, Wang C, Xia W, Li J, Wang Y, Liu Y. Efficacy and safety of mechanical thrombectomy for cardioembolic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24340.
128. Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emerg Med J*. 2017 Apr;34(4):219–26.
129. Cappellari M, Bosco M, Forlivesi S, Tomelleri G, Micheletti N, Carletti M, et al. Reasons for exclusion from intravenous thrombolysis in stroke patients admitted to the Stroke Unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Nov;42(4):593–9.
130. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2480–8.
131. Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in Acute Ischemic Stroke Therapy. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1230–51.
132. Wafa HA, Wolfe CDA, Bhalla A, Wang Y. Long-term trends in death and dependence after ischaemic strokes: A retrospective cohort study using the South London Stroke Register (SLSR). *PLoS Med*. 2020 Mar 12;17(3):1–17.
133. Al-Hashel JY, Al-Sabah AA, Ahmed SF, Al-Enezi M, Al-Tawheid N, Al Mesailekh Z, et al. Risk Factors, Subtypes, and Outcome of Ischemic Stroke in Kuwait: A National Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016 Sep;25(9):2145–52.
134. Bejot Y, Rouaud O, Durier J, Caillier M, Marie C, Freysz M, et al. Decrease in the stroke case fatality rates in a French population-based twenty-year study. A comparison between men and women. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2007;24(5):439–44.
135. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):311–5.
136. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*. 2000 Mar 31;73(1):33–42.
137. Qureshi AI, Singh B, Huang W, Du Z, Lobanova I, Liaqat J, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients Performed Within and Outside Clinical Trials in the United States. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(1):E2–8.
138. Fonteneau L, Meur NL, Cohen-Akenine A, Pessel C, Brouard C, Delon F, et al. Apport des bases médico-administratives en épidémiologie et santé publique des maladies infectieuses. *Epidemiol Public Health Rev Epidémiologie Santé Publique*. 2017;65:S174.
139. Mariet AS, Giroud M, Benzenine E, Cottenet J, Roussot A, Aho-Glele LS, et al. Hospitalisations pour AVC en France pendant la pandémie de COVID-19 avant, pendant, et après le premier confinement. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2022 Mar 1;70:S23.

# Annexes

## Annexe 1. Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

	Critères	Points
<b>C</b>	<b>Insuffisance cardiaque (<i>Congestive heart failure</i>)</b> Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée ou cardiomyopathie hypertrophique	1
<b>H</b>	<b>Hypertension artérielle (<i>Hypertension</i>)</b> Hypertension artérielle ou traitement antihypertenseur	1
<b>A</b>	<b>Âge (<i>Age</i>)</b> Age supérieur ou égal à 75 ans	2
<b>D</b>	<b>Diabète (<i>Diabetes mellitus</i>)</b> Traitement par hypoglycémifiants oraux et/ou par insuline ou glycémie à jeun >125 mg/dL (7 mmol/L)	1
<b>S<sub>2</sub></b>	<b>Antécédent d'AVC (<i>Stroke</i>)</b>	2
<b>V</b>	<b>Antécédent de maladie vasculaire (<i>Vascular disease</i>)</b> Coronaropathie, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, etc.	1
<b>A</b>	<b>Âge (<i>Age</i>)</b> Age compris entre 65 et 74 ans	1
<b>Sc</b>	<b>Sexe (<i>Sex category</i>)</b> Femme	1

Source : Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373–498. (43)

## Annexe 2. Score HAS-BLED.

	Critères	Points
<b>H</b>	<b>Hypertension artérielle (<i>Hypertension</i>)</b> Incontrôlée, pression artérielle systolique > 160 mmHg	1
<b>A</b>	<b>Dysfonction rénale (<i>Abnormal renal fonction</i>)</b> Dialyse, transplantation rénale ou créatininémie > 200 µmol/L)	1
	<b>Dysfonction hépatique (<i>Abnormal liver fonction</i>)</b> Cirrhose, bilirubine > 2x la normale, ASAT/ALAT/PAL > 3x la normale	1
<b>S</b>	<b>Antécédent d'AVC (<i>Stroke</i>)</b> Antécédent d'AVC ischémique ou hémorragique	1
<b>B</b>	<b>Hémorragie (<i>Bleeding</i>)</b> Antécédent d'hémorragie majeure, anémie ou thrombopénie sévère	1
<b>L</b>	<b>INR labile sous AVK (<i>Labile INR</i>)</b> Temps passé dans la zone thérapeutique < 60%	1
<b>E</b>	<b>Âge (<i>Eldery</i>)</b> Âge > 65 ans ou fragilité extrême	1
<b>D</b>	<b>Traitements ou consommation excessive d'alcool (<i>Drugs</i>)</b> Traitements favorisant les saignements (AINS, antiagrégants plaquetaires...); et/ou consommation excessive d'alcool par semaine	1 chacun

ASAT, aspartate aminotransférase ; ALAT, alanine aminotransférase ; PAL, phosphatase alcaline ; AVC, accident vasculaire cérébral ; INR, international normalized ratio ; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Source : Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373–498. (43)

# Annexe 3. Article publié dans la revue Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 33 (2024) 107761



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jstroke](http://www.elsevier.com/locate/jstroke)



## Ischemic stroke subtypes: risk factors, treatments, and 1-month prognosis – The Lille, France Stroke Registry

Léonie Langanay, Roberto Gonzalez Sanchez, MD, Aghiles Hamroun, MD, PhD, Luc Dauchet, MD, PhD, Philippe Amouyel, MD, PhD, Jean Dallongeville, MD, PhD, Aline Meirhaeghe, PhD<sup>\*</sup>, Victoria Gauthier, PharmD, PhD

Lille University, Lille University Hospital, INSERM U1167 - RID-AGE, Institut Pasteur de Lille, U1167, 1 rue du Pr Calmette, Lille 59019, France

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Ischemic stroke subtype  
Cardioembolic stroke  
Atrial fibrillation  
Treatment  
Mortality  
Prognosis  
Registry

### ABSTRACT

**Objectives:** First, this registry-based study aimed to comprehensively analyze patients' medical histories and treatments based on ischemic strokes' etiology. We focused on the management of atrial fibrillation among patients diagnosed with cardioembolic stroke. Then, our objective was to identify prognostic factors associated with 28-day mortality.

**Materials and methods:** All ischemic strokes occurring in adults between 2014 and 2021 in Lille, France, were categorized using the TOAST classification. Comparative analyses of patients' medical characteristics were conducted across subtypes. Survival rates within 28 days post-stroke were assessed, and factors influencing mortality were identified using a multivariate Cox model.

**Results:** 1912 ischemic strokes were recorded, due to cardioembolism (36%), large-artery atherosclerosis (9%), small-artery occlusion (9%), other determined causes (6%), or undetermined causes (39%). The median NIHSS score after cardioembolic stroke (6, IQR: 3-13) was twice that after small-artery occlusion (3, IQR: 2-5). Among patients with cardioembolic stroke, 26% were diagnosed post-admission with atrial fibrillation. For the 42% diagnosed pre-admission, only 54% had prior prescriptions for oral anticoagulants. Reperfusion therapies were administered in 21% of cases, with significant variations across subtypes. Mortality rates were higher after cardioembolic strokes (17%) than after small-artery occlusions (3%). Prognostic factors included etiology, high NIHSS score, atrial fibrillation, and previous heparin prescription.

**Conclusions:** While atrial fibrillation was underdiagnosed and undertreated, patients with cardioembolic stroke exhibited high severity and elevated mortality rates. Etiology emerged as an independent predictor of early mortality, regardless of NIHSS score upon admission. These findings underscore the importance of targeted prevention to improve patient outcomes after ischemic stroke.

### Introduction

The heterogeneity across ischemic strokes (IS)<sup>1</sup> has prompted the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) to create a widely used classification of IS, segmented into five subtypes.<sup>2</sup> The pathophysiology for each IS etiology has been well identified.<sup>2</sup> For instance, atrial fibrillation (AF), serves as a significant risk factor for cardioembolic strokes (CE).<sup>3</sup> However, the global prevalence of AF in high income countries is growing,<sup>3,4</sup> as observed in the stroke registries of Dijon<sup>5</sup> and Brest,<sup>6</sup> France, and projections suggest a potential tripling of AF-related strokes in the elderly by 2050 in the UK.<sup>7</sup>

The understanding of the risk factors for the different subtypes,

notably through epidemiological studies conducted on population-based registries,<sup>8</sup> has led to the development of targeted prevention strategies.<sup>8,9</sup> Indeed, the prescription of oral anticoagulants (OAC) to prevent CE in patients with AF has demonstrated effectiveness.<sup>10</sup> Among OACs, direct oral anticoagulants (DOAC) have recently emerged as the preferred choice over vitamin K antagonists (VKA).<sup>11,12</sup>

Despite advancements in stroke prevention and acute-phase therapies,<sup>13</sup> the case fatality rate among IS patients remains high.<sup>14</sup> Predictive factors for stroke mortality have been explored in several studies,<sup>15-19</sup> but many have focused on heterogenous stroke cohorts (comprising both ischemic and hemorrhagic strokes)<sup>15</sup> or have assessed either in-hospital mortality<sup>16,17</sup> or mid-term to long-term mortality.<sup>18,20</sup>

<sup>\*</sup> Corresponding author.

E-mail address: [aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr](mailto:aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr) (A. Meirhaeghe).

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107761>

Received 13 March 2024; Received in revised form 2 May 2024; Accepted 5 May 2024

Available online 7 May 2024

1052-3057/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

However, limited research exists regarding the first weeks following IS,<sup>16</sup> especially concerning the etiology's impact on early fatality. Investigating prognostic factors for early mortality could help clinicians in identifying patients at higher-risk post-stroke.<sup>16,19</sup>

In this study, our objective was to conduct a comprehensive analysis of patients' medical histories and therapies based on IS subtypes. Given the ongoing evolution in the AF landscape, we specifically focused on its diagnosis and treatment among patients with CE. Finally, our aim was to identify the prognostic factors for mortality within the first month following an IS.

## Methods

### The Lille Stroke Registry

Created in 2008, the Lille Stroke Registry has been continuously recording all strokes occurring in adults aged 35 and over until 2015, and aged 18 and over since 2016, residing in Lille or in the neighboring cities of Lomme and Hellemmes. According to the 2017 French national census, the area monitored by the registry accounted for 189 662 inhabitants aged 18 and over (including 94 510 aged 35 and over).

The registry was established using files (discharge letters, death certificates, etc.) of patients who suffered from incident strokes (first or recurrent). These files were requested from various institutions (public and private hospitals, rehabilitation centers, general practitioners...) by the registry's investigators. From these files, which included clinical and neuroimaging data, the physician in charge of the registry extracted and organized the necessary information into a structured database.

While the World Health Organization defines a stroke as "a focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin",<sup>21</sup> the registry also included patients with a diagnosed stroke who fully recovered within 24 hours thanks to a reperfusion therapy. Transient ischemic attacks were excluded from the registry.

### Study participants

This study is a retrospective analysis conducted on prospectively acquired data from the Lille Stroke Registry. Only ischemic strokes (first and recurrent episodes) were included in this study; whereas hemorrhagic strokes and meningeal hemorrhages were not included. The study was conducted over the period 2014-2021, as certain treatment variables had not been previously recorded in the registry.

For the patients included in our study, the following categories of variables were analyzed: demographic characteristics, IS etiology, IS severity, medical history, chronic prescriptions, acute phase treatments, and early mortality following IS.

### Analyzed variables

The etiology of the IS was established by the patients' medical doctors and recorded in the patients' medical files. This diagnosis was then entered into the registry database by the registry physician and classified according to the TOAST classification criteria. This classification comprises five subtypes of IS: cardioembolic stroke (CE), large-artery atherosclerosis (LAA), small-artery occlusion (SAO), stroke of other determined causes (OC), and stroke of undetermined causes (UND).<sup>2</sup> The CEs that underwent hemorrhagic transformation induced by spontaneous cerebral reperfusion were classified as 'CE'. The OCs include rare causes of IS (non-atherosclerotic vasculopathies, hypercoagulable states or hematological disorders...).<sup>2</sup> The UNDs, also known as cryptogenic strokes, comprise ISs for which the cause could not be determined, either due to a negative assessment, an incomplete assessment, or the presence of multiple causes.<sup>2</sup>

The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of patients at admission was used to assess clinical severity of the stroke.<sup>22</sup>

For mortality analysis, patients were assigned to buckets of comparable size, based on their NIHSS score: [0-2], [3-4], [5-10], [11-36], and 'unknown'. The 'unknown' category was created as data were not missing at random: patients with missing NIHSS scores were for the most part either not hospitalized or already admitted to non-neurology departments.

For cardiovascular risk factors and medical histories, patients' files were leveraged to identify those that existed before hospital admission. In addition, medical histories specifically related to AF were considered both before and after admission. Chronic prescriptions documented in patients' files, provided before their hospital admission, were labeled as 'pre-admission prescriptions'. Patients' records were used to identify individuals who underwent reperfusion therapy during the acute phase, which included thrombolysis and/or thrombectomy.

Early mortality was defined as the death of the patient within 28 days following the onset of the IS.<sup>23</sup>

### Statistical analyses

Stratified analyses of patients' characteristics, medical histories, and both chronic and acute phase treatments were conducted across IS subtypes.

We performed comparative analyses for each variable to assess differences between patient groups based on subtype, while adjusting for age and sex. Initially, we used regression models to evaluate the contribution of the 'subtype' variable in explaining the variance of each model. Subsequently, when the p-value for a variable was <0.05, detailed regression models were applied to identify specific subtypes between which significant differences existed.

For patients with CE, we examined the frequency of AF diagnoses following the occurrence of the stroke. For cases where AF was diagnosed before the stroke onset, we analyzed the rates of prior OAC prescriptions.

Survival curves by subtypes within 28 days post-IS were generated using the Kaplan-Meier method. A log-rank test was used to determine whether the differences in mortality observed between subtypes were statistically significant.

Prognostic factors for early mortality were assessed using Cox proportional hazards models. Initially, individual Cox models were performed, adjusting for age and sex. Following this, a multivariate Cox model was performed, incorporating age and sex as adjusting variables, along with variables displaying significant associations with mortality according to the individual models. Results of the multivariate model were depicted in a forest plot. The multivariate analysis was restricted to patients with complete datasets (N=1803, 94%) for all the variables included in the model.

Statistical analyses were carried out using R programming language. A p-value <0.05 was considered the threshold for the significance level.

## Results

A total of 1912 ISs were recorded: 36% CEs (N=689), 9% LAAs (N=180), 9% SAOs (N=177), 6% OCs (N=114), and 39% UNDs (N=752) (Table 1).

Across all IS patients, the average male-to-female sex ratio was 0.93, and the mean age was 77 and 70 years old for females and males, respectively. There were proportionally more females in CE patients (sex ratio 0.60), and more males in LAA patients (sex ratio 1.86, p<0.0001). Patients with CE exhibited a higher average age (mean 78, SD 14) compared to patients with LAA (mean 73, SD 12, p<0.01) or with SAO (mean 73, SD 14, p<0.01).

The distribution of NIHSS scores upon admission was significantly different between patients with CE and those with SAO (p<0.0001). The median NIHSS score after CE (median 6, IQR: 3-13) was twice that after SAO (median 3, IQR: 2-5).

Hypertension was recorded in 76% of patients with CE, 70% with

**Table 1**  
Demographic characteristics, medical history, and treatments in patients with ischemic stroke, 2014–2021.

	Overall N=1912	CE N=689	LAA N=180	SAO N=177	OC N=114	UND N=752	p*
<b>Demographic characteristics</b>							
Sex ratio (male/female)	0.93	0.60	1.86	1.11	1.24	1.07	<0.0001
Age (y, mean±SD)	74±15	78±14	73±12	73±14	63±16	72±16	<0.0001
<b>NIHSS score at admission</b>							
Mean±SD	7±7	9±8	8±7	4±3	7±8	7±7	<0.001
Median (IQR)	5(2-10)	6(3-13)	5(2-12)	3(2-5)	4(1-9)	4(2-9)	<0.0001
<b>Cardiovascular risk factors (%)</b>							
Hypertension	69	76	67	70	51	65	0.1
Dyslipidemia	43	44	51	36	35	43	0.2
Diabetes	32	31	34	37	24	31	0.4
<b>Medical history (%)</b>							
Stroke	20	23	16	17	25	17	<0.05
Transient ischemic attack	7	7	7	10	6	6	<0.05
Dementia	10	12	8	7	2	10	<0.05
Atrial fibrillation	20	42	5	7	9	7	<0.0001
Ischemic heart disease	20	25	15	15	14	18	<0.0001
Lower limb arterial disease	9	8	14	5	13	9	<0.01
Sleep apnea	7	7	7	7	5	6	0.7
<b>Pre-admission prescriptions (%)</b>							
Anticoagulants	18	30	11	7	21	10	<0.0001
Vitamin K antagonists	7	14	3	4	5	4	<0.0001
Direct oral anticoagulants	7	12	4	3	5	4	<0.0001
Heparins	4	4	3	1	11	2	<0.0001
Antiplatelet agents	39	40	42	39	44	38	0.2
Antihypertensive treatments <sup>‡</sup>	65	75	57	65	49	59	<0.001
ACE inhibitors	24	26	27	24	23	23	0.7
Other antihypertensive treatments	57	68	47	57	41	51	<0.0001
Statins	33	34	34	26	35	33	0.3
<b>Acute phase treatments (%)</b>							
Reperfusion therapies <sup>§</sup>	21	26	26	10	15	16	<0.001
Thrombolysis	15	18	17	10	12	14	<0.05
Thrombectomy <sup>¶</sup>	9	12	16	NC	6	5	<0.0001

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ACE, angiotensin-converting enzyme; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; NC, not concerned.

\* p-values are adjusted for age and sex, with sex adjusted for age only, and age adjusted for sex only.

† Anticoagulants are not mutually exclusive.

‡ Antihypertensive treatments are not mutually exclusive.

§ Reperfusion therapies are not mutually exclusive.

¶ Patients with SAO were excluded from the analysis, as this therapy is not recommended for this specific IS etiology.<sup>38</sup>

SAO, and 67% with LAA. Dyslipidemia was reported for 51% of patients with LAA. A previous stroke was more frequent in patients with CE (23%) than in patients with LAA (16%,  $p<0.05$ ).

Among CE patients (Table 2), AF was diagnosed in 68% cases: 42% pre-admission and 26% post-admission. Among CE patients with an AF diagnosed pre-admission, 54% had a prescription for OACs (28% VKAs and 26% DOACs).

Overall (Table 1), reperfusion therapies were administered in 21% of cases, including thrombolysis in 15% of patients and thrombectomy in 9%. Thrombolysis was significantly more prescribed in CE patients (26%,  $p<0.05$ ) and LAA patients (26%,  $p<0.05$ ) than in SAO patients (10%). Thrombectomy was performed in 16% of LAA cases, significantly more than in cases where the cause of the IS was undetermined (5%,  $p<0.0001$ ) or of another etiology (6%,  $p<0.01$ ).

Patients across distinct IS subtypes exhibited varying early survival rates (log-rank test,  $p<0.0001$ ) (Fig. 1). The overall survival rate of

patients after IS was 86% (95% CI: 84%–88%). Survival rates were greater after SAO (97%, 95% CI: 95%–100%) or LAA (95%, 95% CI: 92%–98%) compared to those after UND (85%, 95% CI: 83%–88%), CE (83%, 95% CI: 80%–85%), or OC (80%, 95% CI: 73%–87%).

Within the individual Cox models (Supplementary Table), the prognostic factors for early mortality were: age, strokes of CE, UND, or OC etiologies, a NIHSS score higher than 4, dyslipidemia, AF, ischemic heart disease, dementia, prior VKA prescription, and prior heparin prescription.

The multivariate Cox model (Fig. 2) revealed that the risk of early post-stroke death was higher for older patients (+5 years: HR=1.1, 95% CI: 1.1–1.2). Patients with CE, UND, or OC exhibited a greater risk compared to those with SAO (CE: HR=2.9, 95% CI: 1.1–8.0; UND: HR=4.3, 95% CI: 1.6–11.8; and OC: HR=5.9, 95% CI: 2.0–17.3). An increased risk of early post-stroke death was also observed in patients with a high NIHSS score at admission (NIHSS [11–36]: HR=24.7, 95% CI: 9.0–67.6). Additionally, a history of AF (HR=1.6, 95% CI: 1.1–2.2) and a pre-admission prescription for heparins (HR=2.2, 95% CI: 1.4–3.4) were also identified as independent prognostic factors for early mortality.

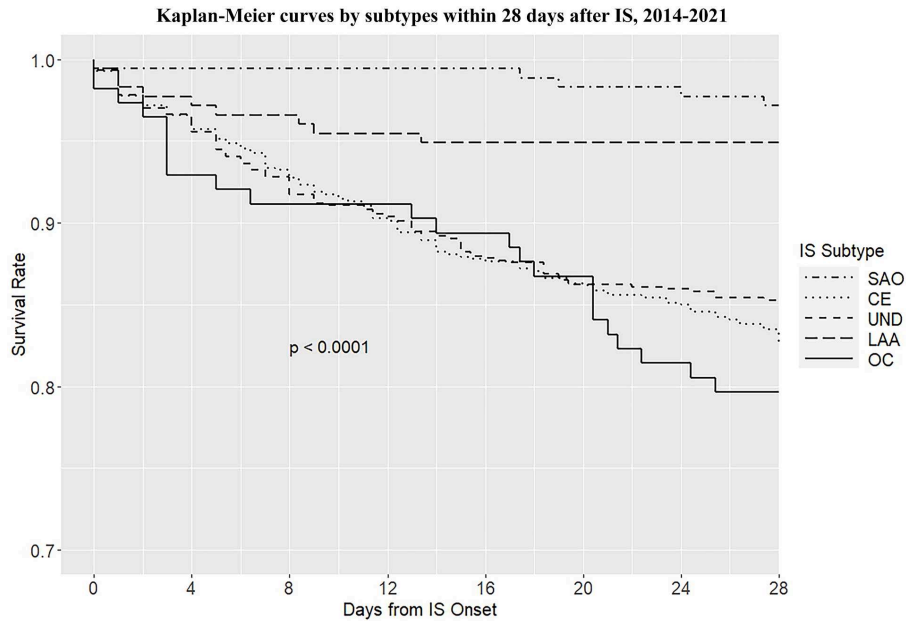
## Discussion

Considering the heterogeneity of IS pathophysiology, our registry-based study aimed to comprehensively analyze the medical characteristics and treatments of IS patients, stratified by etiology. AF emerged as both underdiagnosed and undertreated in patients with CE. Mortality

**Table 2**  
Atrial fibrillation diagnoses and pre-admission OAC prescriptions in patients with cardioembolic stroke (N=689), 2014–2021.

AF diagnoses pre-admission – N (%)	289 (42)
Pre-admission prescriptions for OACs	156 (54)
Vitamin K antagonists	82 (28)
Direct oral anticoagulants	74 (26)
AF diagnoses post-admission – N (%)	180 (26)
Total AF diagnoses – N (%)	469 (68)

AF, atrial fibrillation; OAC, oral anticoagulant, CE, cardioembolic stroke.



**Fig. 1.** Kaplan-Meier curves by subtypes within 28 days after IS, 2014-2021.

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes. Survival rates: SAO (97%, 95% CI: 95%-100%); LAA (95%, 95% CI: 92%-98%); UND (85%, 95% CI: 83%-88%); CE (83%, 95% CI: 80%-85%); and OC (80%, 95% CI: 73%-87%).

rates were higher following CE, OC, and UND compared to SAO or LAA. In the context of limited knowledge regarding prognostic factors for early mortality, our multivariate analysis indicated that CEs, OCs, UNDs, AF, severity, and prior heparin prescriptions were associated with a higher risk of mortality within the first month following an IS.

For more than a third of CE patients with AF, the diagnosis of AF was established after admission. Furthermore, among CE patients with AF diagnosed pre-admission, only half had received a prescription for OACs. Similar patterns were observed in Germany<sup>24</sup> and Dijon, France.<sup>5</sup> These data underscore the substantial proportion of AF cases that remain underdiagnosed and undertreated.<sup>5,24,25</sup> Clinicians have reported struggling to adjust VKA therapies and fearing the risk of bleeding in elderly patients.<sup>26</sup> Nevertheless, ample evidence supports the clinical benefits of prescribing OACs in these patients.<sup>26</sup> Given these results, preventive strategies should increase their focus on identifying patients at risk of AF, as well as those who are suboptimally treated with OACs.

While AF was both underdiagnosed and undertreated, CEs were not only frequent but also severe.<sup>1,18,27</sup> Adverse outcomes following CEs may be partly attributed to patients' advanced age,<sup>3,11</sup> cardiovascular comorbidities,<sup>3,11</sup> or extensive infarct volumes.<sup>28</sup> However, our multivariate analysis revealed that patients with CE still had a higher risk of early mortality than those with SAO, even after adjusting for age, sex, NIHSS score, histories of AF, dyslipidemia, dementia, ischemic heart disease, and prescriptions for VKAs and heparins. These findings warrant further investigation to understand the underlying mechanisms behind the increased mortality risk observed in patients with CE.

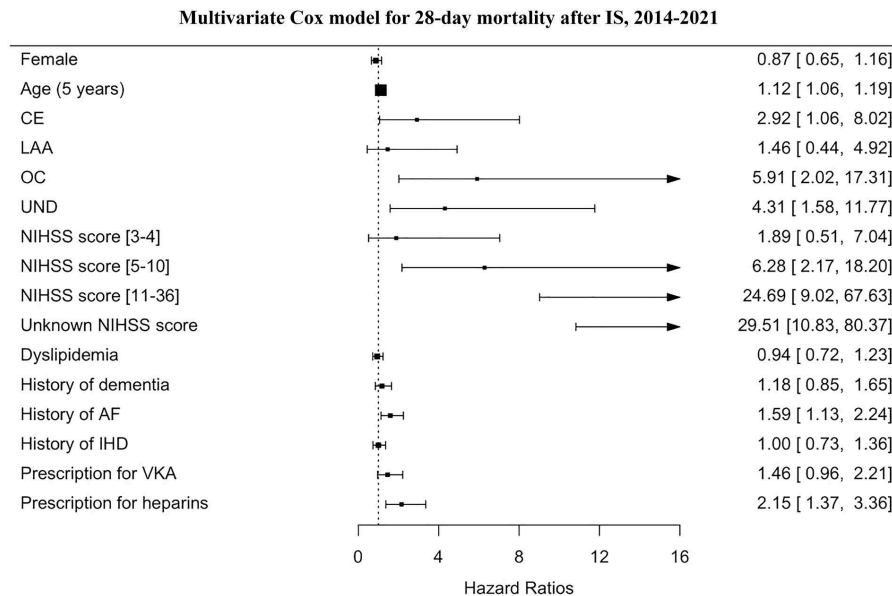
Our findings suggest that AF's impact on IS prognosis may extend beyond its role as a risk factor for CEs. Although prior studies found an association between AF and increased mortality after IS,<sup>29-31</sup> in our study, AF emerged as an independent indicator of early mortality after

IS, irrespective of IS etiology. An American study revealed worse 3-month functional status in CE patients with AF compared to those without, irrespective of infarct volume and severity at admission, and suggests that AF independently forecasts an unfavorable outcome after a CE stroke.<sup>32</sup> Further investigations are needed to confirm and understand these results.<sup>32</sup>

Although the NIHSS score reliably predicts one-month mortality after IS,<sup>18,19,31,33</sup> few studies have examined this association while incorporating IS subtypes as covariates in multivariate analysis. Notably, these studies differ from ours in terms of timeframes and population characteristics.<sup>18,34-36</sup> Additionally, we designated SAO as the reference etiology due to its lowest mortality rate, but this was not consistently observed across all studies.<sup>18,34</sup> Our findings, revealing independent associations of the IS etiology (CE, OC, and UND) with early mortality irrespective of the stroke's severity at admission, require additional investigations.

Finally, our study identified that having a pre-admission prescription for heparin was a prognostic indicator for mortality within the first month following IS. Possible explanations include confounding factors such as major comorbidities (surgery, trauma, hospitalization for acute medical illness, cancer...),<sup>37,38</sup> for which heparins may have been prescribed for the prevention or treatment of venous thromboembolism.<sup>37,38</sup>

Our study has limitations. Potential confounding factors may not have been accounted for. The impact of certain cardiovascular risk factors on survival, such as smoking or obesity could not be explored due to significant missing data. Furthermore, calculating the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score to assess eligibility for OACs in AF patients was not feasible, as the variable 'congestive heart failure' is not recorded in our registry. Similarly, the Screening for Atrial Fibrillation Scale (SAFE), which combines



**Fig. 2.** Multivariate Cox model for 28-day mortality after IS, 2014-2021.

IS, ischemic stroke; CE, cardioembolic stroke; LAA, large-artery atherosclerosis; SAO, small-artery occlusion; OC, other determined causes; UND, undetermined causes; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; AF, atrial fibrillation; IHD, ischemic heart disease; VKA, vitamin K antagonist. References: for subtype, SAO; for NIHSS score, [0-2].

the majority of parameters associated with AF (age, bronchopathy, thyroid disease, elevation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, left atrial enlargement, cortical topography of stroke, and intracranial large vessel occlusion)<sup>39</sup> and can predict the presence of occult AF in IS patients, could not be calculated. Moreover, cases of stroke in patients under 35 years old were not collected by the registry during the first two years covered by the study (2014-2015). Cases aged 18 to 35 were collected from 2016 onwards due to the increase in the incidence of stroke in young subjects.<sup>40</sup> Finally, the study covers a wide time period (2014-2021), during which acute IS management practices may have evolved, particularly with the publication of new recommendations regarding indications for thrombolysis<sup>41,42</sup> and thrombectomy.<sup>41</sup>

This registry-based study possesses notable strengths. We utilized data from the Lille Stroke registry, carefully collected with the intention of exhaustively covering all strokes occurring in the area, encompassing both in-hospital and out-of-hospital cases, thereby reducing the risk of selection bias.<sup>43</sup> The precision of the registry allowed cross-referencing with an average of 3.5 sources per case, minimizing the risk of data gaps or misinformation to the greatest extent possible. Our comprehensive dataset enabled a thorough examination of IS patients, from their medical histories to their 28-day survival outcome. Finally, we precisely analyzed prognostic factors for early mortality, including IS etiology, contributing valuable insights into understanding mortality outcomes after IS and identifying patients at higher risk of death within the first 28 days.

In conclusion, our registry-based study underscores crucial areas for further research and intervention in stroke management and prevention. The underdiagnosis and undertreatment of AF highlight the necessity for improved targeted prevention strategies aimed at reducing the incidence of CEs, which are notable for their high frequency and severity. Etiology emerges as an independent predictor of 1-month mortality,

irrespective of stroke severity, along with a history of AF and pre-admission heparin prescription.

#### Ethics

The Lille Stroke Registry was established with the approval of both Santé Publique France and the Comité National des Registres (last validated on January 1, 2023). This study was authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. To ensure privacy, all data were subjected to anonymization processes prior to analysis.

#### Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

#### Grant support

Santé Publique France, INSERM and Institut Pasteur de Lille.

#### CRediT authorship contribution statement

**Léonie Langanay:** Writing – original draft, Methodology, Formal analysis. **Roberto Gonzalez Sanchez:** Writing – review & editing, Methodology, Data curation, Conceptualization. **Aghiles Hamroun:** Writing – review & editing, Methodology. **Luc Dauchet:** Writing – review & editing, Methodology. **Philippe Amouyel:** Writing – review & editing, Investigation, Funding acquisition, Conceptualization. **Jean Dallongeville:** Writing – review & editing, Resources, Methodology. **Aline Meirhaeghe:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Victoria Gauthier:** Writing – review &



editing, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

#### Declaration of competing interest

The Authors declare no competing interests.

#### Acknowledgments

This work was funded by Santé Publique France, INSERM and the Institut Pasteur de Lille. The investigators are thanked for their valuable contribution to the careful data collection and validation.

#### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107761.

#### References

- Tan Y-F, Zhan L-X, Chen X-H, Guo J-J, Qin C, Xu E. Risk factors, clinical features and prognosis for subtypes of ischemic stroke in a Chinese population. *Curr Med Sci*. 2018;38:296–303.
- 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;24:35–41.
- Griñán K, Arboix A, Massons J, Díez L, Vergés E, Gil F, et al. Cardioembolic stroke: risk factors, clinical features, and early outcome in 956 consecutive patients. *Rev Invest Clin*. 2021;73:4713.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–2104.
- Gabet A, Guenancia C, Duloquin G, Olié V, Béjot Y. Ischemic stroke with atrial fibrillation: characteristics and time trends 2006 to 2017 in the Dijon stroke registry. *Stroke*. 2021;52:2077–2085.
- Jannou V, Timsit S, Nowak E, Rouhart F, Goas P, Merrien F-M, et al. Stroke with atrial fibrillation or atrial flutter: a descriptive population-based study from the Brest stroke registry. *BMC Geriatr*. 2015;15:63.
- Yiin GSC, Howard DPJ, Paul NLM, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130:1236–1244.
- Béjot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby G-V, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1344–1348.
- Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J-L. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *médecine/sciences*. 2009;25:727–732.
- Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1–386.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018;20:1231–1242.
- Pritchett R, Bem D, Turner G, Thomas G, Clarke J, Fellows R, et al. Improving the prescription of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2019;119:294–307.
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:1451.
- GBD 2019 stroke collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795–820.
- Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of case fatality after hospitalization for stroke in France 2010 to 2015. *Stroke*. 2019;50:305–312.
- Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:349–356.
- Iluț S, Vesa ȘC, Văcăraș V, Muresanu D-F. Predictors of short-term mortality in patients with Ischemic stroke. *Medicina (Mex)*. 2023;59:1142.
- Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0412.
- Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and predictors of death poststroke: data from a multicenter prospective cohort of Lebanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:859–868.
- Wang Y, Lim LL-Y, Heller RF, Fisher J, Levi CR. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:1006–1011.
- Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58:113–130.
- Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017;48:513–519.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355–369.
- Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Buggie F, Safer A, et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2), CHA(2) DS(2) -VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *Eur J Neurol*. 2013;20:117–123.
- Yiin GSC, Li L, Béjot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premonitory anticoagulation: population-based study and systematic review. *Stroke*. 2019;50:21–27.
- Ko D, Lin KJ, Bessette LG, Lee SB, Walkey AJ, Cheng S, et al. Trends in use of oral anticoagulants in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation, 2010–2020. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2242964.
- Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of Ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007;6:140–148.
- Lehmann MF, Kallaur AP, Oliveira SR, Alfieri DF, Delongui F, de Sousa Parreira J, et al. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes. *Metab Brain Dis*. 2015;30:1417–1428.
- Keller K, Hohohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm*. 2020;17:383–390.
- Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: a population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009;1:55–65.
- Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:679–683.
- Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016;47:1486–1492.
- Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126–131.
- Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological age is a predictor of mortality in Ischemic Stroke. *Sci Rep*. 2018;8:4148.
- Aked J, Delavarán H, Lindgren AG. Survival, causes of death and recurrence up to 3 years after stroke: A population-based study. *Eur J Neurol*. 2021;28:4060–4068.
- Shrestha S, Poudel RS, Khatiwada D, Thapa L. Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: a preliminary study from Central Nepal. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:443–448.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:381S–453S.
- McRae S. Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials. *Thromb J*. 2014;12:27.
- Amaya Pascasio L, Quesada López M, García-Torrecillas JM, Arjona-Padillo A, Martínez Sánchez P. Development of a score to predict the paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: the screening for atrial fibrillation scale. *Front Neurol*. 2022;13:900582.
- Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157–164.
- 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;50.
- Berge E, Whitley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6:1–LXII.
- Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34:2050–2059.



**AUTEURE : Nom :** LANGANAY

**Prénom :** Léonie

**Date de Soutenance :** 27/09/2024

**Titre de la Thèse :** Étiologie de l'AVC ischémique : hétérogénéité des profils cliniques et impact sur la survie à 1 mois – Une étude en population à partir des données du Registre des AVC de Lille.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES :** Santé Publique et Médecine Sociale

**Mots-clés :** AVC ischémique, étiologie, profil clinique, mortalité, registre.

### Résumé :

#### **Objectifs :**

Le premier objectif était d'étudier les facteurs de risque, antécédents médicaux et traitements des patients en fonction de l'étiologie de l'AVC ischémique. En raison des récentes évolutions dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA), un accent particulier a été mis sur les patients ayant présenté un AVC cardioembolique. Le second objectif était d'identifier l'impact de certains facteurs, dont l'étiologie, sur la mortalité précoce après un AVC ischémique.

#### **Matériel et Méthodes :**

À partir des données du Registre des AVC de Lille, tous les cas d'AVC ischémiques recensés chez des adultes entre 2014 et 2021 ont été stratifiés selon la classification TOAST. Des analyses comparatives des caractéristiques médicales des patients ont été réalisées entre les différents sous-types. Les taux de survie à 28 jours après l'AVC ont été calculés et les facteurs prédictifs de la mortalité ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié.

#### **Résultats :**

Au total, 1912 cas d'AVC ischémiques ont été inclus, de nature cardioembolique (36 %), athéromateuse (9 %), lacunaire (9 %), d'autre cause déterminée (6 %) ou de cause indéterminée (39 %). Le score NIHSS médian après un AVC cardioembolique (6,  $\sigma$  : 3 – 13) était deux fois plus élevé qu'après un infarctus lacunaire (3,  $\sigma$  : 2 – 5). Parmi les patients ayant présenté un AVC cardioembolique, 26 % ont reçu un diagnostic de FA après leur admission à l'hôpital. Parmi ceux diagnostiqués avant l'admission (42 %), seuls 54 % avaient une prescription d'anticoagulants oraux. Des traitements de reperfusion ont été administrés dans 21 % des cas, avec des variations significatives entre les sous-types. Le taux de mortalité à 28 jours était plus élevé après un AVC cardioembolique (17 %) qu'après un infarctus lacunaire (3 %). Les facteurs pronostiques de la mortalité précoce comprenaient l'âge, l'étiologie, un score NIHSS élevé, la FA, ainsi qu'une prescription d'héparine antérieure à l'admission.

#### **Conclusion :**

Bien que les AVC cardioemboliques soient fréquents et sévères, la FA est sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. L'étiologie est un facteur prédictif de la mortalité précoce, indépendamment du score NIHSS à l'admission. Ces résultats soulignent l'importance des stratégies de prévention ciblées, afin de réduire l'incidence des AVC ischémiques. Poursuivre les investigations sur les facteurs pronostiques est nécessaire, dans le but d'orienter les prises en charge et de réduire la mortalité associée à ces événements.

#### **Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

**Assesseurs :**

Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER

Monsieur le Docteur Roberto GONZALEZ SANCHEZ

**Directrice de thèse :**

Madame le Docteur Victoria GAUTHIER