



**ELECTRA
& RHYTHM**

COMITÉ D'ORGANISATION
 Jean-Pierre LEBRON
 Frédéric FOSCATI
 Maxime GUENOUN
 Arnaud LAZARUS
 Nicolas LELLOUCHE
 Jacques MANSOURATI
 Jérôme TATEB

COURSE DIRECTORS
 Jean-Paul ALBENQUE
 Sonia BUSCH
 Clément BAIS
 Christine Du CHILLON
 Isabel DESENHOFER
 Franck HALIMI
 Tom Du POTTER
 Julien SEITZ

INFARCTUS CÉRÉBRAL CRYPTOGENIQUE ESUS: EMBOLIC STROKE OF UNKNOWN SOURCE

S. Di Legge
Neurologue
CH Aix-en-Provence

Les infarctus cryptogéniques = sans cause déterminée

- Fréquents: 30% des l'ensembles des AIC dans les études populationnelles (jusqu'à 50% si âge <55 ans)
(Putaala J, Stroke 2014;45:950-9; Linxin Li, Lancet Neurol 2015;14:903-913)
- Souvent mélangés avec le groupe « bilan incomplet » ou le groupe « 2 causes »
- Moins de facteurs de risque d'athérosclérose que les autres groupes (LAA+SVD+CE)
- Risque de récurrence: 1-5% par an

Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke

Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial

Harold P. Adams Jr., MD; Birgitte H. Bendixen, PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD;
José Biller, MD; Betsy B. Love, MD; David Lee Gordon, MD;
E. Eugene Marsh III, MD; and the TOAST Investigators

(*Stroke* 1993;24:35–41)

Evolution dans la
répartition des causes
en fonction des
classifications

TABLE 1. TOAST Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke

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.

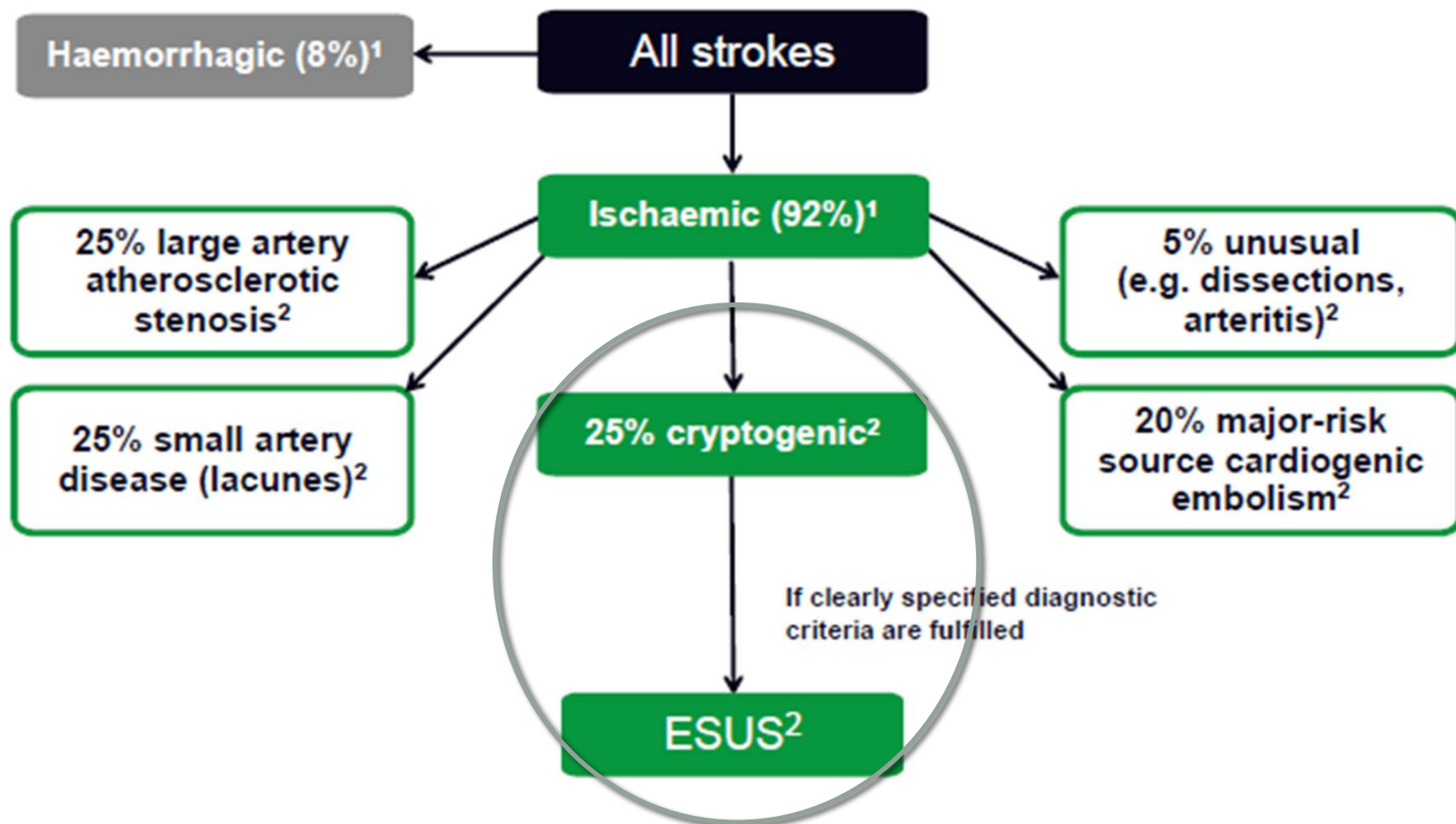
Les sous-types d'AVCI: 1972-2001

Etudes	Thromboses grosses A	Lacunes	Embolies cardiaques	Autres	Inconn ues
Harvard Stroke Registry 1972 N= 694	34%	31%	31%	4%	0
Lausanne Registry 1988 N=891	47,9%	16,4%	22,8%	5%	8%
Stroke Data Bank 1989 N= 1273	14,3%	26,4%	19,32%		39,9%
Erlangen TOAST 2001 N= 583	13%	23%	27%	2%	35%

Facteurs de risque associés **et** infarctus de cause inconnue

- Le foramen ovale et l'anévrisme du septum interauriculaire
- L'athérome de l'arche aortique
- Lésion cardiaque non décelée
- Les fistules artérioveineuses pulmonaires
- Les trouble de la coagulation
- Le web carotidien
- Cancer
- La fibrillation atriale méconnue (ESUS)

Patients with ESUS are a subset of patients with cryptogenic stroke



ESUS: les critères diagnostics

- Infarctus détecté « non-lacunaire » (1.5 cm)
 - Scanner et/ou IRM
- Absence d'athérosclérose extra- ou intracrânienne entraînant une sténose $\geq 50\%$ dans les artères suppléantes la zone d'ischémie
 - EchoDoppler TSAO+ EchoDoppler TC
 - Angioscanner/angio-RM
- Absence de sources majeures d'embolie cardiaque (FA paroxystique ou permanente)
 - Holter ECG >- 24h/télémétrie?
 - ECG 12 dérivations
 - ETT/ETO
- Aucune autre cause spécifique détectée (dissection, vascularite, migraine/vasospasme, toxique)
 - Bilan de thrombophilie : si familiarité

Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source

Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Ralph L. Sacco, M.D., J. Donald Easton, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Shinichiro Uchiyama, M.D., Jörg Kreuzer, M.D., Lisa Cronin, M.D., Daniel Cotton, M.S., Claudia Grauer, Ph.D., Martina Brueckmann, M.D., Marina Chernyatina, M.D., Ph.D., et al., for the RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators*

➤ [N Engl J Med](#). 2019 May 16;380(20):1906-1917.

➤ [Eur Stroke J](#). 2016 Sep;1(3):146-154. doi: 10.1177/2396987316663049. Epub 2016 Aug 3.

Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial

Robert G Hart ¹, Mukul Sharma ¹, Hardi Mundl ², Ashkan Shoamanesh ¹, Scott E Kasner ³,

Predictors of Finding Occult Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke

Christopher G. Favilla, MD*; Erin Ingala, MD*; Jenny Jara, BA; Emily Fessler, BA;

(*Stroke*. 2015;46:1210-1215. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007763.)

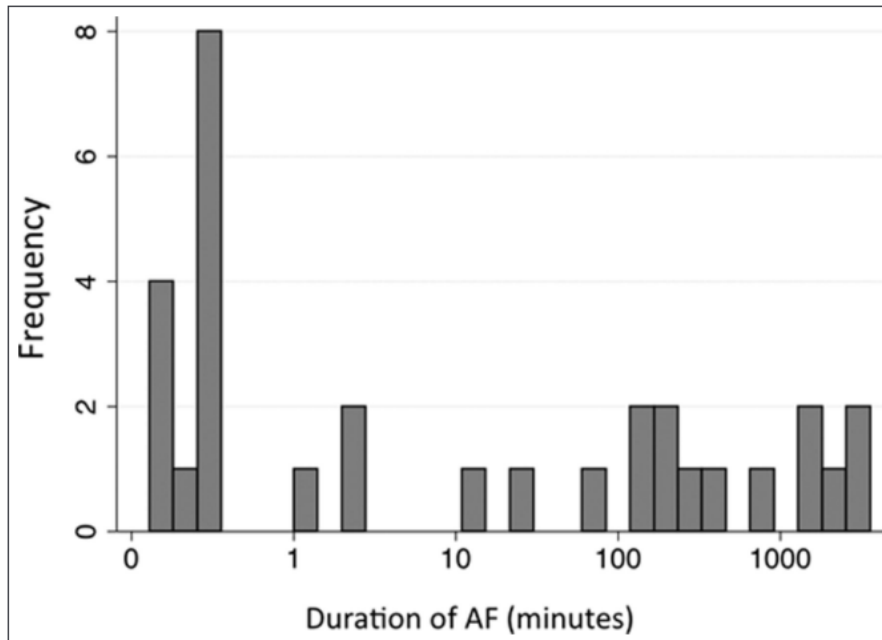


Figure 1. Distribution of atrial fibrillation (AF) duration: burden of AF among the 31 patients with AF in the cohort.

Analyse rétrospective
Télémétrie 28 jours

58% ≥ 30 sec FA

Predictors of Finding Occult Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke

Christopher G. Favilla, MD*; Erin Ingala, MD*; Jenny Jara, BA; Emily Fessler, BA;

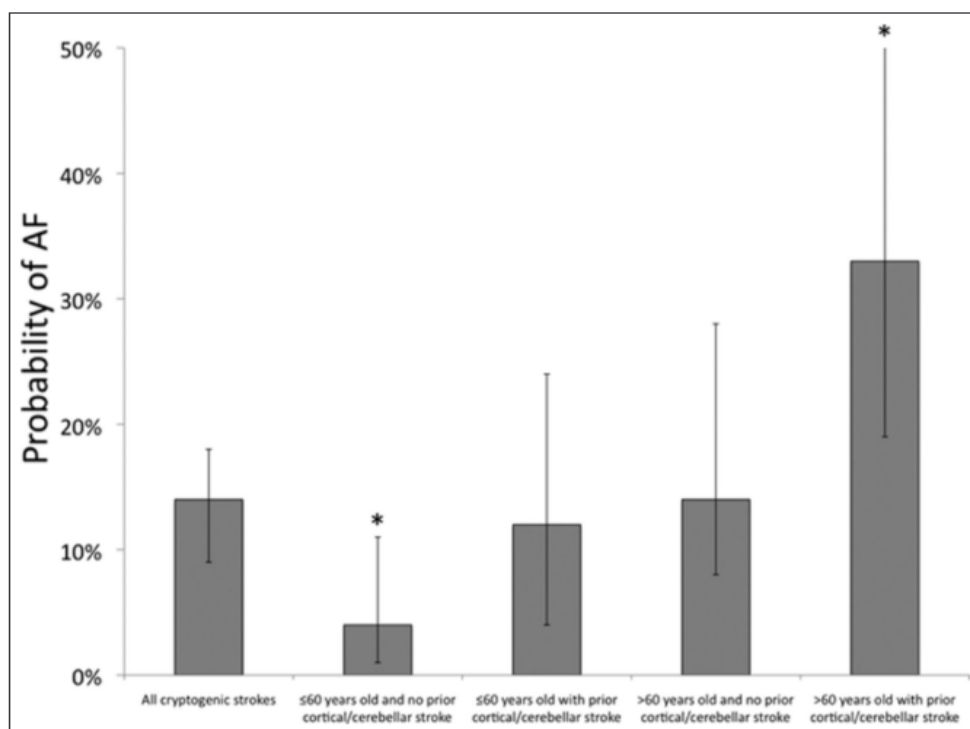


Figure 2. Probability of identifying atrial fibrillation (AF), high-risk and low-risk patients: comparing pretest probability of detecting AF based on age and presence or absence of prior cortical or cerebellar infarction. Error bars represent 95% confidence intervals. * $P < 0.05$ as compared with the entire cohort.

Table 2. Multivariable Analysis of AF Predictors (Table view)

	Odds Ratio	95% CI	P Value
Predictor of AF of any duration			
Age >60 y	3.7	1.3–11	0.014
Prior cortical or cerebellar infarction	3.0	1.2–7.6	0.021
Predictor of AF ≥30 s duration			
Age >60 y	8.9	1.07–74	0.043
Prior cortical or cerebellar infarction	5.6	1.4–22	0.013

33% de découverte de FA

Predictors of Atrial Fibrillation in Patients With Cryptogenic Stroke

Swetha Renati, MD¹ , David K. Stone, MD, PhD²,
Leonardo Almeida, MD², and Christina A. Wilson, MD, PhD²

- 121 pts, AVC/AIT, 46% AIC multiples (IRM)
- Télémétrie ambulatoire 21 j >>> 10% FA
- Facteurs prédictifs de FA
 - Hyperexcitabilité de l'oreillette sur ECG d'admission (30% vs 5%; $p=.004$).
 - diamètre auriculaire gauche ETT (P 1/4 .024).
 - TSH supérieure à 4,20 mUI/L ($P < 0,001$).

The Neurohospitalist
2019, Vol. 9(3) 127-132
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1941874418819619
journals.sagepub.com/home/NHO

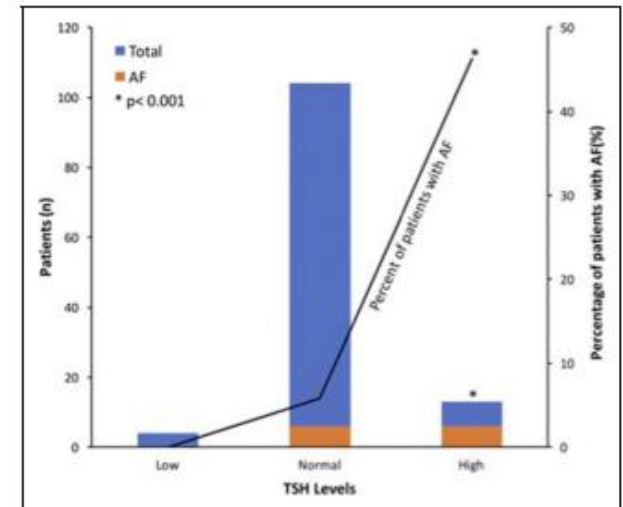


Figure 1. Patients with atrial fibrillation (AF) grouped by thyroid-stimulating hormone (TSH) levels (low [TSH: < 0.27], normal [TSH: 0.27-4.20], high [TSH > 4.2]). There were 46.2% of patients in the high TSH group who were found to have AF, and there was a significant positive correlation between the 2 variables ($P < .001$).

A Clinical Score for Predicting Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack

Calvin Kwong, MD^{a,*}, Albee Y. Ling^{b,*}, Michael H. Crawford, MD^c, Susan X. Zhao, MD^{d,#}, and Nigam H. Shah, MBBS, Ph.D^{e,#}

Cardiology. 2017 ; 138(3): 133–140. doi:10.1159/000476030.

- Etude de cohorte rétrospective base des données STRIDE (1995 à 2015)
- 9 589 patients adultes (âge ≥ 40 ans) avec AIC/AIT: FA détectée chez 482 (5 %) patients (cut-off de 30 jours)

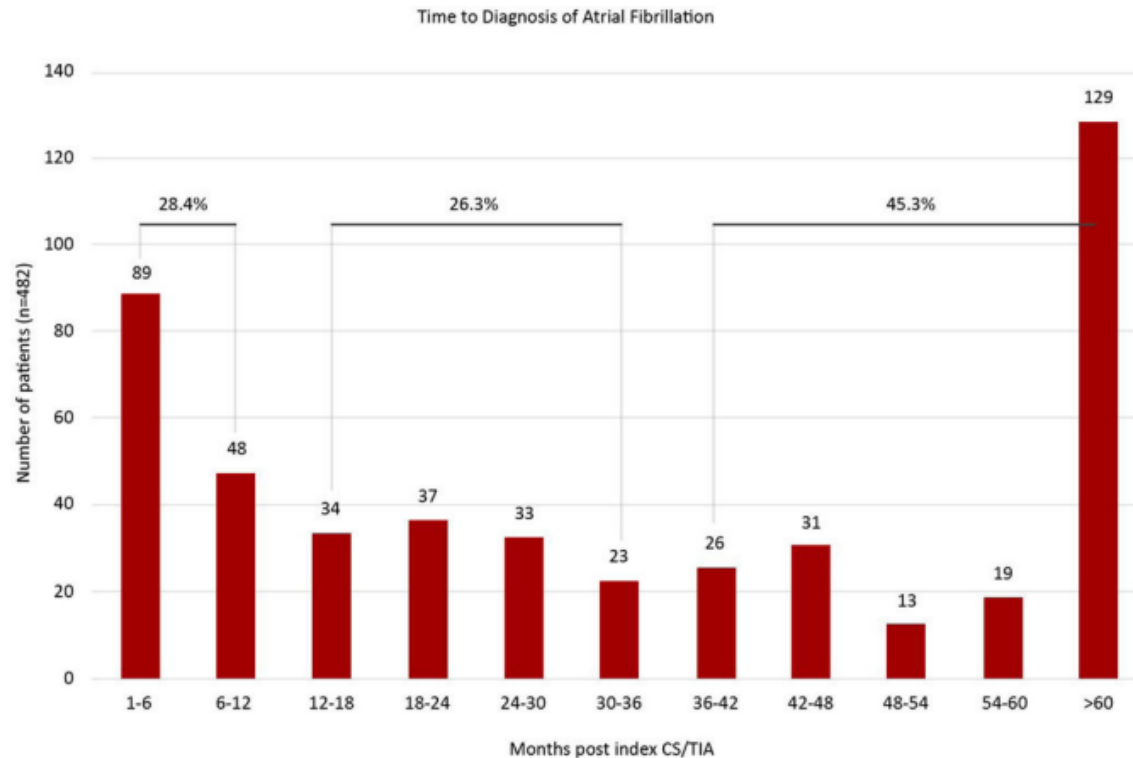


Figure 2.

Distribution of when CS/TIA patients receiving diagnosis of AF by months. 28.4% of the patients received a new diagnosis of AF between 1–12 months post CS/ITA, 26.3% of patients at 1–3 years, and 45.3% at >3 years.

Le score HAVOC

Significant ($p<0.05$) risk factors from multivariable analysis in the derivation cohort

Predictor	Coefficient	OR (95% CI)	p-value	Score
Hypertension	0.70	2.01 (1.53–2.68)	1.10E-06	2
Age ≥ 75	0.55	1.73 (1.39–2.16)	8.32E-07	2
Valve Disease	0.72	2.05 (1.55–2.69)	3.25E-07	2
Vascular Disease (Peripheral)	0.32	1.37 (1.02–1.84)	3.49E-02	1
Obesity	0.42	1.53 (1.05–2.18)	2.24E-02	1
Congestive Heart Failure	1.21	3.34 (2.61–4.28)	1.70E-21	4
Coronary Artery Disease	0.54	1.72 (1.35–2.19)	1.08E-05	2

OR = odds ratio.

Comparing low risk categories (≤ 4 points) of HAVOC vs. CHA₂DS₂-Vasc Scores

	HAVOC	CHA ₂ DS ₂ -Vasc
Sensitivity	0.55	0.77 *
Specificity	0.82	0.55 *
PPV	0.14	0.096
NPV	0.97	0.98
Accuracy	0.80	0.56 *

PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value

* p value < 0.001

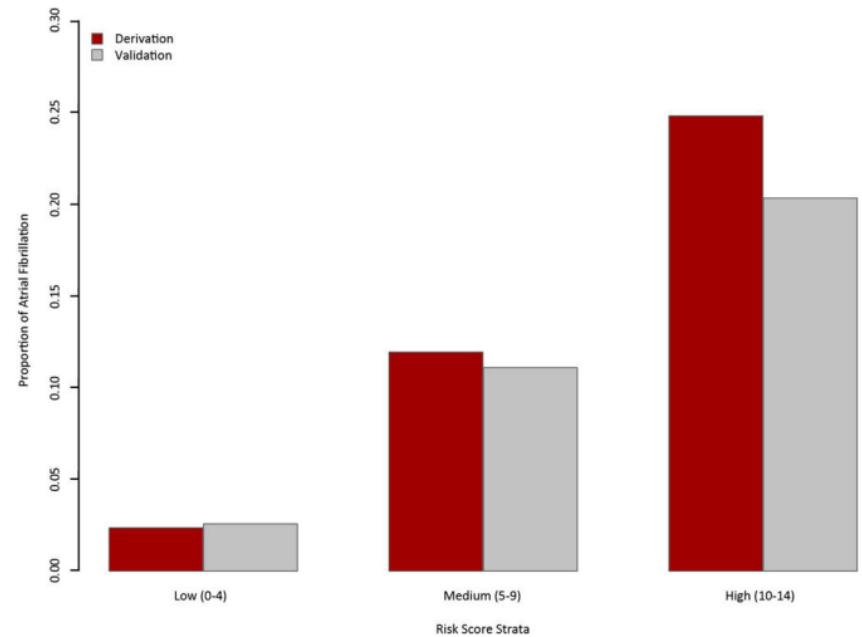


Figure 3.

Three risk strata based on HAVOC score. In the derivation cohort, AF rate in the low, medium, and high risk strata was 2.5%, 11.8%, and 24.9% respectively. In the validation cohort, AF rate in the low, medium, and high risk strata was 2.6%, 11.1%, and 20.3% respectively. There is a significant increase in risk between each stratum ($p<.0001$) by Cochran-Armitage trending test for both derivation and validation cohorts.

- score HAVOC: 3 groupes de risque (AUC = 0,77).
- rechercher la FA plus longtemps chez les patients post-AIC/AIT cryptogénique.
- Le score HAVOC identifie différents niveaux de risque de FA et peut être utilisé pour sélectionner les patients pour une surveillance prolongée du rythme.

Randomized Controlled Trial > JAMA Neurol. 2019 Jul 1;76(7):764-773.

doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0617.

Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial

Jeff S Healey ¹, David J Gladstone ^{2 3}, Balakumar Swaminathan ⁴, Jens Eckstein ⁵, Hardi Mundl ⁶,

Les participants ont été stratifiés selon les prédicteurs de la FA

>> diamètre auriculaire gauche

>> Hyperexcitabilité de l'oreillette

>> score HAVOC

diamètre auriculaire gauche > 4,6 cm: risque d'AVC ischémique était plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,7 % vs 6,5 % par an) (risque relatif: 0,26 ; IC à 95 %, 0,07-0,94 ; P = 0,02).

Le score HAVOC, le diamètre de l'oreillette gauche (> 4,6 cm), l'hyperexcitabilité, ont prédit une FA clinique ultérieure.

Post NAVIGATE et RESPECT: FOP

Lancet Neurol. 2018 December ; 17(12): 1053–1060. doi:10.1016/S1474-4422(18)30319-3.

Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial

Scott E Kasner, Balakumar Swaminathan, Pablo Lavados, Mukul Sharma, Keith Muir,

BRIEF REPORT

Dabigatran or Aspirin After Embolic Stroke of Undetermined Source in Patients With Patent Foramen Ovale

Results From RE-SPECT ESUS

Hans-Christoph Diener¹, MD; Aurauma Chutinet, MD; J. Donald Easton², MD; Christopher B. Granger, MD; Eva Kleine, MSc; Lars Marquardt, MD; Juliane Meyerhoff, PhD; Andrea Zini³, MD; Ralph L. Sacco⁴, MD

Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design

Tobias Geisler ¹, Sven Poli ², Christoph Meisner ³, Juergen Schreieck ¹, Christine S Zuern ¹,

[Int J Stroke](#). 2017 Dec;12(9):985-990. doi: 10.1177/1747493016681019.

- Essai multicentrique, phase III chez environ 500 patients
- Les patients sont randomisés 1:1 à l'apixaban ou à l'acide acétylsalicylique et traités pendant une période de 12 mois

Aspects++:

- Initiation précoce du traitement (<7 j)
- la présence ou l'implantation prévue d'un moniteur cardiaque insérable.
- récurrence d'AVC décelée à l'IRM

The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke (ARCADIA) randomized trial: Rationale and Methods

Hooman Kamel, MD¹, W. T. Longstreth Jr., MD, MPH^{2,3,4}, David L. Tirschwell, MD, MSc²,

Int J Stroke. 2019 February ; 14(2): 207–214. doi:10.1177/1747493018799981.

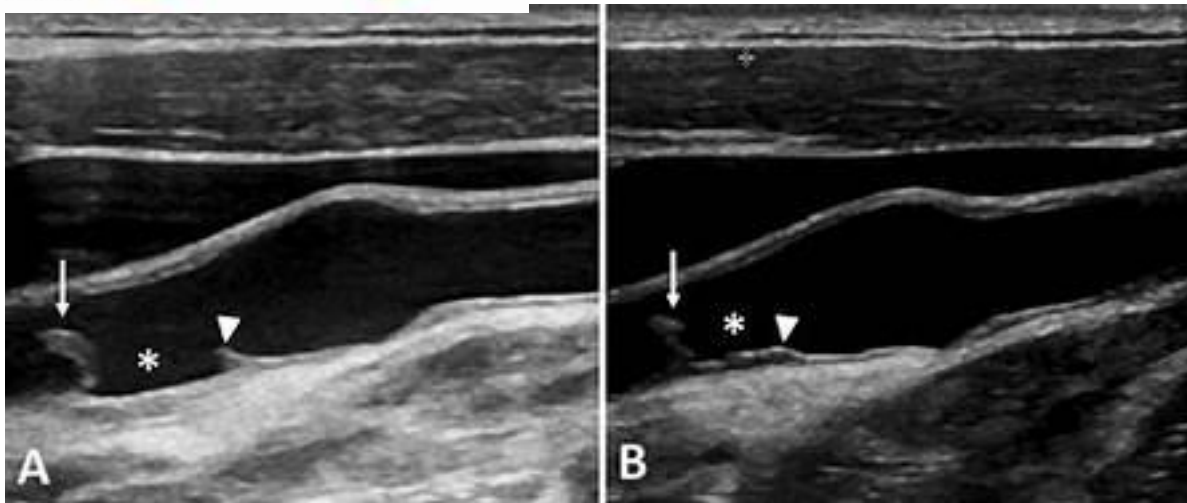
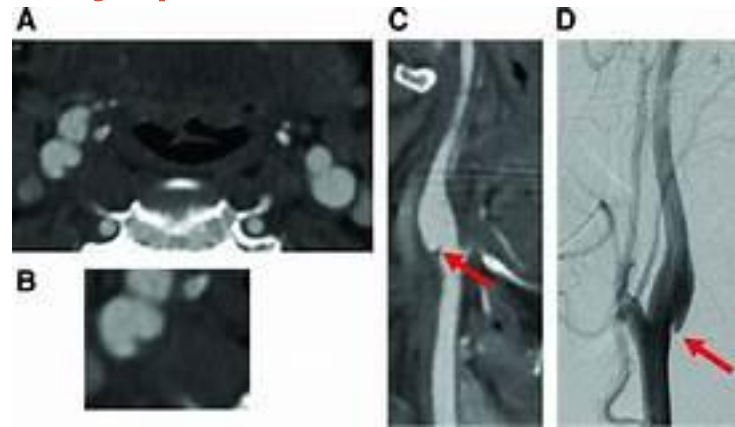
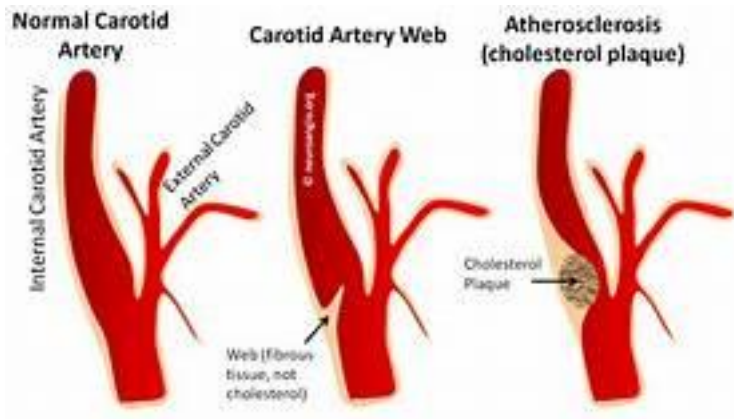
- Essai randomisé comparant l'apixaban à l'aspirine
- ESUS + signes de maladie de l'oreillette sans FA
- 120 sites
- Hypothèse: la même pathologie auriculaire qui conduit à la FA peut entraîner thromboembolie avant même que la FA ne se manifeste.
- Critères d'inclusion (≥ 1 des éléments suivants):
 - PTFV1 $> 5\,000\ \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ sur ECG à 12 dérivations
 - Sérum NT-proBNP $> 250\ \text{pg/mL}$
 - Indice de diamètre auriculaire gauche $\geq 3\ \text{cm/m}^2$ sur échocardiogramme.
- Les seuils pour chacun de ces biomarqueurs ont été choisis en fonction de leurs associations avec risque accru d'AVC ou de récurrence d'AVC à partir d'études observationnelles.

Conclusion

- Dans 1/3 des AVC ischémiques une cause précise ne peut être identifiée
- A ce jour le traitement de prévention secondaire de l'ESUS est l'antiplaquettaire
- La stratification du risque embolique permettra de sélectionner les patients qui peuvent bénéficier le plus d'un monitoring de longue durée
- L'algorithme de diagnostic des « ESUS » va évoluer

Merci pour votre l'attention

Carotid web (forme intimale de dysplasie fibromusculaire)



Kim et al. JAMA Neuro, 2018; Zhang et al, Stroke; 2018