

Infarctus cérébral cryptogénique ESUS: embolic source of unknown source

Pr S. Timsit, M.D., Ph.D
Chef de Service de Neurologie et
Unité Neuro-vasculaire
CHRU de Brest



Pourquoi une classification ? La bataille des « splitter » et des « lumpers »

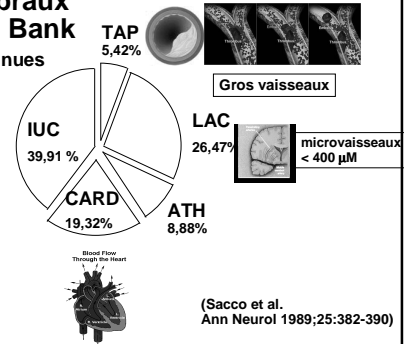
- Evolution de la répartition des causes en fonction des classifications
 - Harvard Stroke Registry
 - Stroke Data Bank
- Pronostic différent selon les causes
- Faire des études thérapeutiques sur des groupes homogènes
 - La thrombolyse dans NINCDS
 - Les études CAPRIE
 - Navigate ESUS, RESPECT-ESUS

Les infarctus de Causes Indéterminées Stroke Data Bank: 1988

- ATH: atherothrombosis
 - >90 ou occlusion de CI, siphon, tronc basilaire ou gros tronc 'ACA, ACM%, ACP)
 - Infarctus jonctionnel, AIT
 - LAC: lacune
 - Syndrome lacunaire, infarctus profond
 - EMB: Embolisme de source cardiaque
 - FA, Flutter, endocardite, IDM récent, myxome, prolapsus de la valve mitrale, shunt D-G+thrombose veineuse
 - TAP: Tandem Arterial Pathology, embolie d'artère à artère
 - Sténose > 75% ou ulcère > 2 mm ACI ou sténose > 50% basilaire, ACA, ACM, ACP
 - Autres
 - IUC: Infarction of Undetermined Cause
 - Diagnostic d'exclusion
 - Le sujet du bilan incomplet n'est pas traité
- Foulkes et al. Stroke 1988;19:547-554

Les causes des infarctus cérébraux La Stroke Data Bank

40% de causes inconnues

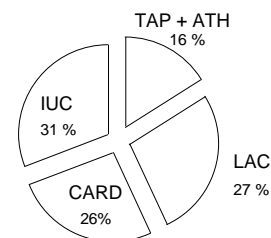


Les Infarctus de Cause Inconnue avec artériographie (SDB)

- 65,9% sont des embolies dont le foyer embolique n'a pas été identifié
- Analyse de régression multilogistique de prédiction de l'angiographie
 - Jeune âge
 - Infarctus superficiel
 - AIT
 - Déficit moteur faible
 - Pas de syndrome lacunaire

(Sacco et al. Ann Neurol 1989;25:382-390)

Les ICI dans la SDB (2) Des embolies pour une part de sources inconnues



(Sacco et al. Ann Neurol 1989;25:382-390)

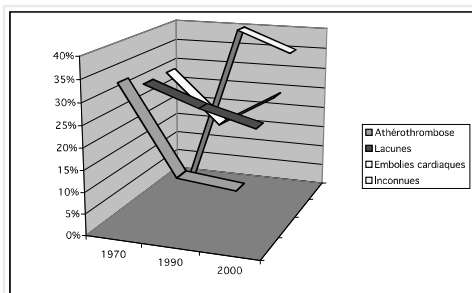
Classification TOAST

- **Athérosclérose des gros vaisseaux**
 - 50% sténose ou occlusion d'une grosse artère en rapport avec l'athérosclérose
- **Embolie d'origine cardiaque**
- **Occlusion des petits vaisseaux**
- **Autres causes déterminées**
- **Cause indéterminée**
 - 2 ou plusieurs causes
 - Cryptogénétique
 - Evaluation incomplète

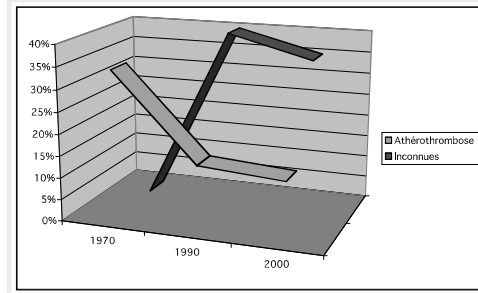
Les sous-types d'AVCI: 1972-2001

Etudes	Thromboses grosses A	Lacunes	Embolies cardiaques	Autres	Inconnues
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%

Evolution des sous-types d'AVC selon le temps entre 1972 et 2001



Evolution des sous-types d'AVC selon le temps entre 1972 et 2001

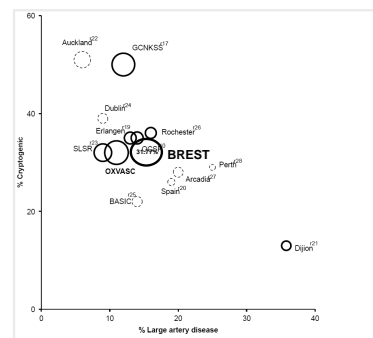


Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study

Linxin Li, Gabriel S Yin, Olivia C Geraghty, Ursula G Schulz, Wilhelm Koker, Ziyah Mehta, Peter M Rothwell, on behalf of the Oxford Vascular Study

Li et al., Lancet Neurol. 2015; July 28th

Proportion d'AIC cryptogénique vs atteinte des gros vaisseaux dans des études populationnelles parmi la population blanche d'Europe de l'ouest, d'Amérique du Nord et d'Australie / Nouvelle Zélande



Li et al., Lancet Neurol. 2015; July 28th

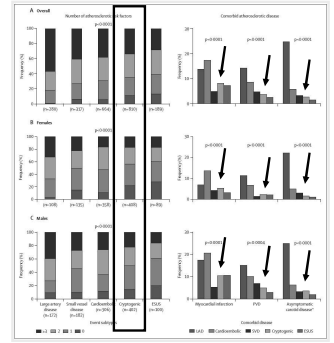
Prévalence des différents facteurs de risque en comparaison aux autres sous-types d'AIT ou AIC

	Cryptogenic LAD (n=81)		LAD (n=80)		Cryptogenic vs LAD		Non LAD (n=95)		Cryptogenic vs non-LAD		
	Crude OR (95% CI)	p-value	Crude OR (95% CI)	p-value	Age and sex adjusted OR (95% CI)	p-value	Crude OR (95% CI)	p-value	Age and sex adjusted OR (95% CI)	p-value	
Age (years)	76.4 (12.8)	0.98 (0.97-0.99)	73.3 (10.3)	0.001	0.98 (0.97-0.99)	0.001	75.3 (12.7)	0.97 (0.96-0.98)	<0.0001	0.97 (0.96-0.98)	<0.0001
Male	402 (204)	0.52 (0.47-0.58)	488 (244)	0.001	0.57 (0.48-0.67)	<0.0001	488 (244)	0.99 (0.89-1.10)	0.96	0.86 (0.76-0.97)	0.009
Hypertension	421 (234)	0.39 (0.33-0.45)	495 (258)	<0.0001	0.41 (0.33-0.50)	<0.0001	695 (358)	0.95 (0.85-0.65)	0.64	0.64 (0.53-0.77)	<0.0001
Diabetes	59 (32)	0.81 (0.62-0.88)	62 (31)	0.002	0.62 (0.43-0.90)	0.01	132 (66)	0.96 (0.68-1.15)	0.45	0.89 (0.60-1.18)	0.440
Hypercholesterolemia	265 (138)	0.51 (0.38-0.67)	345 (176)	<0.0001	0.53 (0.40-0.70)	<0.0001	345 (176)	0.90 (0.74-1.09)	0.29	0.91 (0.74-1.10)	0.34
Past or present smoker*	444 (251)	0.64 (0.49-0.85)	444 (251)	0.001	0.68 (0.51-0.92)	0.01	544 (251)	0.98 (0.81-1.17)	0.79	0.92 (0.79-1.13)	0.43

Table 2: Prevalence of different risk factors in cryptogenic versus other transient ischaemic attack and ischaemic stroke subtypes

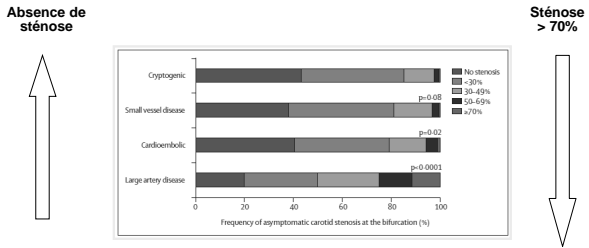
Li et al., Lancet Neurol. 2015; July 28th

Nombre de facteurs de risque d'athérosclérose et fréquence des comorbidités en rapport avec l'athérosclérose après un AIT ou un AIC



Li et al., Lancet 2015; July 28th

Sévérité de la sténose carotide asymptotique selon les différents mécanismes d'AIC



Li et al., Lancet Neurol. 2015; July 28th

Durée de suivi pour les récurrences dans les études de cohorte

Web-appendix 2 Length of follow-up for recurrent stroke risks in cohort studies

Study	Year	Study period	Total (n)	Cryptogenic (n)	Cryptogenic definition	Follow-up
Population based study						
Erlangen, Germany ²⁰	2001	1994-1998	752	188	Mixed†	2 years
Rochester, USA ²¹	2000	1985-1989	454	164	Mixed†	5 years
Hospital-based study						
Gras ⁸	2001	1998-1999	5017	1137	Mixed†	7 days
Purroy ²²	2007	2002-2005	388	127	Mixed†	90 days
Moroney ¹³	1998	Not reported	297	81	Cryptogenic	90 days
Suzner ⁶	2002	1996-2000	266	87	Mixed†	180 days
Bang ²	2003	2000-2001	204	37	Cryptogenic	1 year
Vallejos ¹	2012	2007-2009	380	76	Cryptogenic	2 years
Nhansu ¹⁴	2014	1993-2010	2730	533	Mixed†	10 years

* All † references referred to references listed in web-appendix 1. † Mixed: cryptogenic definition in the study was a collapsed group including undetermined cases (real cryptogenic), cases of unknown cause and cases of several potential causes.

Li et al., Lancet 2015; July 28th

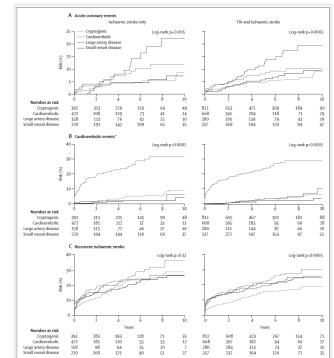
Pronostic des AIC cryptogénique comparés aux autres mécanismes

	Cryptogenic (n=81)	Small vessel disease (n=203)	Large artery disease (n=145)	Cardioembolic (n=422)	p-value
	Number	% (95% CI)	Number	% (95% CI)	
Stroke					
Ischaemic	58 (71%)	70%	147 (72%)	70%	<0.0001
Transient	23 (28%)	28%	56 (27%)	28%	<0.0001
Deathly (n=52)	35 (43%)	43%	87 (42%)	42%	<0.0001
Disability (n=107)	70 (86%)	86%	173 (85%)	85%	<0.0001
Stroke-free survival					
1 year	11 (14%)	14%	27 (13%)	13%	<0.0001
5 years	32 (39%)	39%	74 (36%)	36%	<0.0001
10 years	51 (63%)	63%	117 (57%)	57%	<0.0001
Any recurrent stroke					
1 year	11 (14%)	14%	27 (13%)	13%	0.11
5 years	32 (39%)	39%	74 (36%)	36%	<0.0001
10 years	51 (63%)	63%	117 (57%)	57%	<0.0001
Any recurrent ischaemic stroke					
1 year	8 (10%)	10%	19 (9%)	9%	0.69
5 years	23 (28%)	28%	51 (25%)	25%	0.49
10 years	39 (48%)	48%	87 (42%)	42%	0.32
Any recurrent cardioembolic stroke					
1 year	1 (1%)	1%	6 (3%)	3%	0.008
5 years	4 (5%)	5%	23 (11%)	11%	0.001
10 years	8 (10%)	10%	40 (19%)	19%	0.001

Li et al., Lancet 2015; July 28th

Table 3: Outcome and prognosis of cryptogenic stroke and ischaemic stroke of known cause

Risque absolu à 10 ans d'évènement coronarien aigu, cardio-embolique et de récurrence d'AIC



* Évènement cardio-embolique: récurrence d'AIC cardio-embolique, ischémie aiguë des MI, et embolie viscérale en rapport avec une embolie d'origine cardiaque aiguë

Li et al., Lancet 2015; July 28th

Mécanisme de la première récurrence d'AIC ou de l'évènement périphérique présumé embolique stratifié selon le sous-type de l'évènement index

	First recurrent ischaemic stroke							Presumed PVE			New AF-related ischaemic stroke or PVE	
	Cardioembolic	Large artery disease	Small vessel disease	Cryptogenic	Unknown cause	More than one cause	Other causes	Total	New AF	Known AF		No AF
Cardioembolic	124 (89%)*	2	0	0	5	3	2	113	0	10	1	11
Large artery disease	4	41 (75%)*	2	1	4	0	2	54	2	0	1	3
Small vessel disease	4	3	38 (53%)*	1	5	0	0	54	0	0	2	2
Cryptogenic	17	4	7	70 (83%)*	15	1	0	112	1	0	5	6
Unknown cause	5	0	1	1	36 (82%)*	0	1	44	1	0	1	2
More than one cause	7	1	0	0	0	9 (53%)*	0	17	0	1	0	1
Other causes	1	0	0	0	0	1	6 (75%)*	8	0	0	1	1
Total	139†	51	45	87	65	14	11	412	4	11	11	26

Data are number of patients or number of patients with recurrent events. AF=atrial fibrillation; PVE=peripheral vascular embolism. *Percentages are shown for the recurrent events that had the same cause as the index event. †34 (26%) were AF-related. These acute myocardial infarction-related recurrent strokes occurred after index cardioembolic, unknown cause, and large artery disease events; one recurrent stroke due to severe cardiac failure occurred after an index event of other cause, and one recurrent stroke with patent foramen ovale and concomitant pulmonary embolism occurred after an index event of unknown cause.

Table 4. Subtypes of first recurrent ischaemic stroke or presumed embolic peripheral vascular events by index event subtype

Li et al., Lancet 2015; July 28th

Les infarctus cryptogéniques

- Sont fréquents et représentent environ 30% de l'ensemble des AIC dans les études populationnelles
- Ont souvent été mélangés avec le groupe « bilan incomplet » ou le groupe « 2 causes »
- Le décès et la dépendance à 6 mois est similaire à celle des AIC non-cardioembolique (LAA + SVD)
- Les AIC cryptogéniques ont moins de facteur de risque d'athérosclérose que le groupe atteint des gros vaisseaux, atteinte des petits vaisseaux et cardioemboliques

Les Infarctus de Causes Inconnues Embolies cardiaques ou embolies artérielles ?

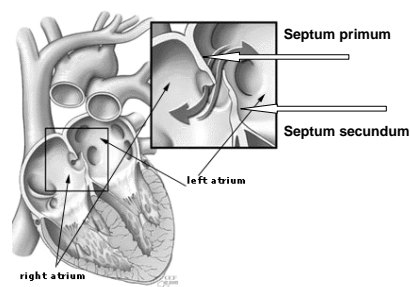
Facteurs de risques associés et Infarctus de cause inconnue

- Le foramen ovale et l'anévrisme du septum interauriculaire
- L'athérome de l'arche aortique
- Les fistules artérioveineuses pulmonaires
- Les troubles de la coagulation
- La fibrillation atriale méconnue (ESUS)

FOP et ASIA

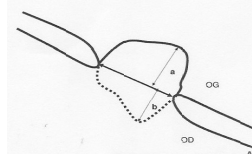
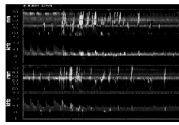
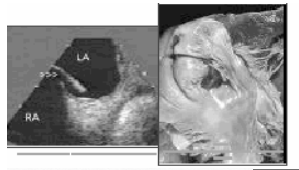
- Comment les détecter ?
- Prévalence dans la population générale et chez les patients ayant un AVC
- Risque de récurrences
- Mécanismes impliqués et stratégies thérapeutiques

Foramen ovale perméable (FOP) Anévrismes du Septum Interauriculaire

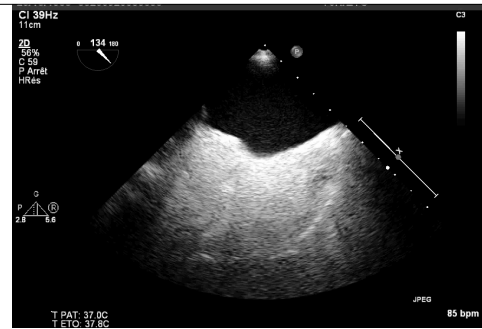


Comment détecter un shunt D-G et un ASIA ?

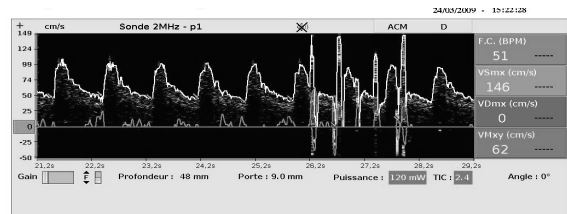
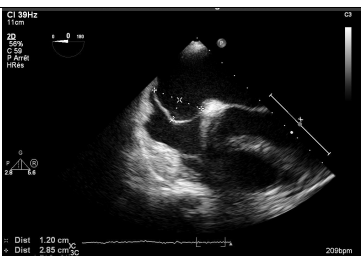
- Echographie transthoracique
- Echographie transoesophagienne
- Doppler transcrânien

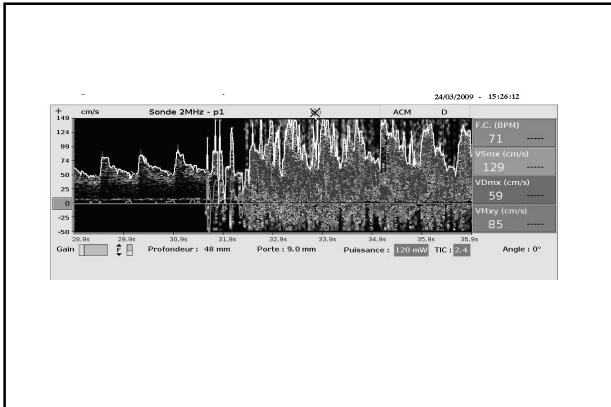


- Communication interatriale mise en évidence par un shunt droit-gauche après injection de microbulles : 3 à 4 cycles cardiaques suivant l'opacification atriale
- ASIA: Portion hypermobile et redondante ayant une excursion de plus de 10 mm par rapport à la position de repos



Mesure de l'ASIA





- ### Prévalence dans la population générale selon les méthodes d'analyse
- Autopsie: 27% des patients ayant un cœur normal
 - Diminution de la prévalence décline avec l'âge
 - Echographie transthoracique: 14,9%
 - Etude sur 1100 patients de plus de 39 ans (Di Tullio et al., J Am Coll Cardio. 2007;49:797-802).
 - Présence d'un ASIA chez 2,5% des sujets le plus souvent en association avec un FOP
 - Echographie transoesophagienne: 24,3%
 - Etude de 585 sujets sains âgés de plus de 45 ans (Meissner et al. J Am. Coll. Cardiol. 2006; 47:440-445)
 - Présence d'un ASIA chez 1,9% des sujets
 - ASIA + PFO: 4,6%

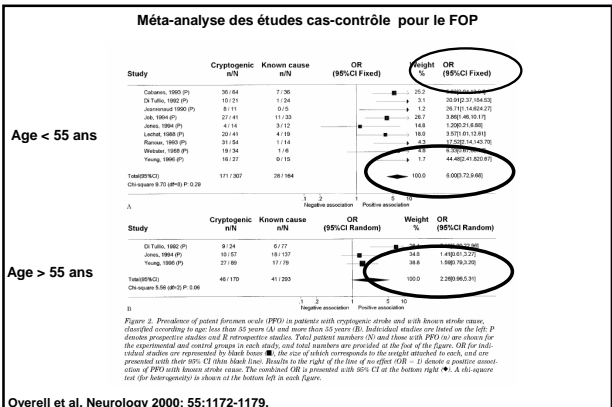
- ### FOP et infarctus cryptogénique Des résultats discordants
- Association entre FOP et infarctus cryptogénique dans les études cas-témoins
 - Pas d'association entre FOP et infarctus cryptogénique dans les études populationnelles

Haute prévalence des FOP chez les patients de moins 55 ans ayant un AVC sans cause Echographie cardiaque TT de contraste

	Nombre de patients	PFO	P
Contrôles	100	10%	
AVC	60	40%	C vs AVC p < 0,01
AVC avec cause	19	21%	
AVC sans cause + FdR	15	40%	
AVC sans cause	26	54%	P < 0.01

Lechat et al. N. Eng. J. Med 1988;318:1148-1152

- ### Le foramen ovale perméable (FOP) Données de l'ETO
- Un facteur de risque indépendant d'AVC
- Patients de moins de 55 ans
- | Contrôle | AIC |
|----------|--------------------|
| 18% | 43% (56,3% si ICI) |
- L'association FOP / ASIA un risque cumulé (33,3 fois le risque d'AVC / à un patient n'ayant ni FOP, ni ASIA)
- (Cabanes et al. Stroke 1993; 24:1865-1873)



Association entre FOP et infarctus cryptogénique dans les études cas-témoins

- Plus fréquente dans une population de moins de 55 ans
- Plus de FOP chez les patients ayant eu un AVC que dans la population normale
- Plus de FOP dans le groupe : infarctus cryptogénétique que dans la population ayant un AIC de cause connue

Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients

Michael Handke, et al. N.Eng. J. Med. Volume 357:2262-2268

Bilan très complet

- Scanner cérébral
- IRM
- Echo-doppler des vaisseaux du cou
- ECG
- Holter cardiaque /24 heures si:
 - Palpitations, histoire de fibrillation auriculaire
- EchoTO pour tous
- Classification TOAST

Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients

Michael Handke, et al. N.Eng. J. Med. Volume 357:2262-2268

Characteristic	Cryptogenic Stroke (N=227)	Stroke of Known Cause (N=276)	P Value
Age — yr	58.2±13.9	64.3±10.4	<0.001
Female sex — no. (%)	94 (41.4)	97 (35.1)	0.17
PFO — no. (%)	77 (33.9)	34 (12.3)	<0.001
PFO-ASA — no. (%)	33 (14.5)	11 (4.0)	<0.001
Hypertension — no. (%)	143 (63.0)	222 (80.4)	<0.001
Diabetes — no. (%)	48 (21.1)	74 (26.8)	0.15
Hyperlipidemia — no. (%)	81 (35.7)	111 (40.2)	0.31
History of smoking — no. (%)	68 (30.0)	76 (27.5)	0.55
Coronary artery disease — no. (%)	41 (18.1)	82 (29.7)	0.003
Peripheral artery disease — no. (%)	12 (5.3)	20 (7.2)	0.46
Aortic plaque — mm	2.72±1.83	3.06±1.55	<0.001

^a Plus-minus values are means ±SD. PFO denotes patent foramen ovale, and ASA atrial septum aneurysm.

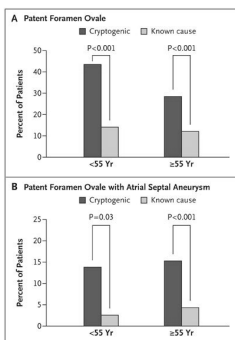
Analyse multivariée

Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients

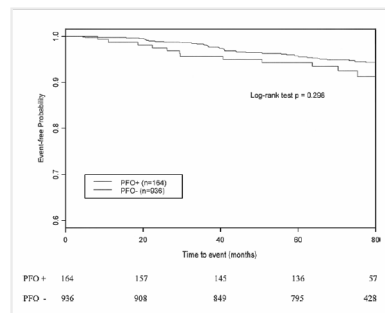
Michael Handke, et al. N.Eng. J. Med. 2007 Volume 357:2262-2268

Group	Cryptogenic Stroke (N=227)	Stroke of Known Cause (N=276)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
All patients	77/227	34/276	3.12 (1.98–5.10)
Patients <55 yr	36/82	7/49	3.70 (1.42–9.65)
Patients ≥55 yr	41/145	27/227	3.00 (1.73–5.23)

Odds ratio ajusté pour l'âge, l'épaisseur de la plaque, la présence ou l'absence de maladies coronaires et la présence ou l'absence d'HTA



Pas d'association entre présence d'un FOP et survenue d'un infarctus dans les études populationnelles



- Suivie de 7 ans
- 1100 patients sans AVC

Di Tullio et al., 2007; J Am Coll Cardiol. 49:797-802

Comme réconcilier les études cas-témoins et les études populationnelles ?

- Les études cas-contrôles calculent un risque relatif mais pas d'évaluation du risque absolu dans la population générale
- Les études populationnelles calculent un risque absolu ce risque absolu est bas
 - Hazard Ratio pour AVC de 1.64
- Ce HR est plus élevé pour les hommes et pour ceux de moins de 60 ans
 - Cette augmentation provient probablement d'une minorité de patients

FOP et ASIA Les récédives

Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale A meta-analysis

M.A. Almekhlafi, MD
S.B. Wilson, MD,
FRCPC
D.M. Rai, MD, MS,
FRCPC
W.A. Gahl, MD, MPH
D.L. Lammerts, MS,
MD, PhD, MD, MS,
FRCPC

ABSTRACT

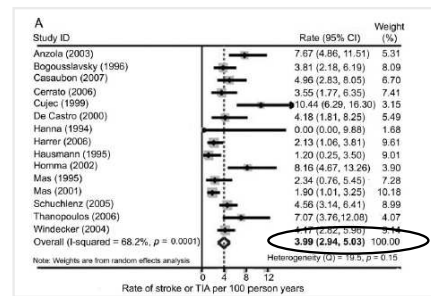
Background: Among patients with a patent foramen ovale (PFO) and a prior cryptogenic ischemic stroke or TIA, the absolute and relative risk of recurrent events is unclear.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of clinical studies in any language published up to February 2009. We included studies reporting original data on recurrent cerebrovascular events in patients with prior cryptogenic stroke or TIA and PFO. Two authors independently extracted data and evaluated study quality.

Results: We identified 12 eligible studies, four with a non-PFO comparison group. In these four studies, the pooled relative risk (RR) for recurrent ischemic stroke or TIA in patients with vs without a PFO was 1.1 (95% confidence interval [CI] 0.8 to 1.5). For ischemic stroke, the pooled RR was 0.95 (95% CI 0.7 to 1.3). We tabulated the absolute rate of recurrent events in all 12 studies. The pooled absolute rate of recurrent ischemic stroke or TIA in patients with PFO was 4.0 events per 100 person-years (95% CI 3.0 to 5.1) while the rate of recurrent ischemic stroke was 1.6 events per 100 person-years (95% CI 1.3 to 2.1).

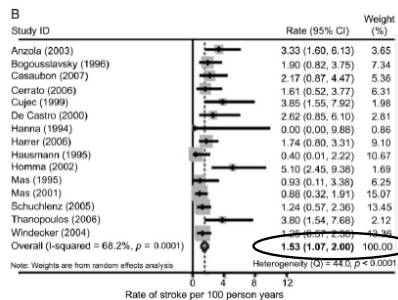
Conclusions: In medically treated patients with prior cryptogenic stroke, while the absolute rate of recurrent events is variable, available evidence does not support an increased relative risk of recurrent ischemic events in those with vs without a patent foramen ovale. Patent foramen ovale closure in these patients cannot be recommended until the results of ongoing clinical trials are reported. *Neurology* 2009;72:1-4

Meta-analysis of the absolute rate of recurrent Stroke or TIA in patients with patent foramen ovale and prior cryptogenic stroke (events/100 person-years in follow-up)



Almekhlafi et al., Neurology 2009

Meta-analysis of the absolute rate of recurrent Stroke in patients with patent foramen ovale and prior cryptogenic stroke (events/100 person-years in follow-up)



Almekhlafi et al., Neurology 2009

Conclusion

- Parmi les patients ayant un infarctus ou un AIT cryptogénique le risque de récurrence est similaire entre ceux ayant un FOP ou sans FOP
 - RR de 1,1 mais l'IC [0,8-1,5] contient 1 donc FOP n'est pas associé à une élévation du risque de récédive d'AVC
- Hétérogénéité entre les différentes études pour calculer un taux absolu de récédive
 - Le taux poolé absolu de récédive pour un AVC ou un AIT est de 4 événements pour 100 personnes-année (95% IC:3-8)
 - Le taux poolé absolu de récédive pour un AVC est 1,6 événements pour 100 personnes-années (95% IC:1,1-2,1)
 - » Ce taux est proche du taux annuel du risque de saignement majeur sous AVK (Homma et al., Circulation 2002)

Mécanismes et traitement

FOP et ASIA Quels mécanismes ?

- 1) Embolie paradoxale
 - Phlébite périphérique
 - Embolie pulmonaire
 - Shunt D-G (Valsalva)
- 2) Thrombus mural accroché au septum
 - dans l'oreillette gauche ou l'oreillette droite
- 3) FOP +/- ASIA mais pas de thrombus visible
 - Une thrombose veineuse occulte ?
 - Thrombus dans le conduit du FOP ?
 - Arythmie atriale
- 4) Arythmie paroxystique supraventriculaire

Stratégie thérapeutique dans le FOP ou/et l'ASIA Vision européenne (française) Nécessité d'étude randomisée

- Risque faible**
- FOP ou ASIA isolé (risque de 1% ou moins)
 - Aspirine
- Risque plus élevé**
- FOP + ASIA (risque 4%)
 - FOP + état d'hypercoagulabilité
 - Histoire de récurrence d'AVC ou AIT sous anti-agrégants
 - Thrombose veineuse précédant l'AVC
 - Antiagrégants seul ou en association
 - Anticoagulant (2% par an ; 0,2% fatal)
 - Fermeture chirurgicale

Amarenco. Cerebrovasc. Dis 2005;20(suppl 2):68-74

Stratégie thérapeutique dans le FOP ou/et l'ASIA Vision américaine Nécessité d'étude randomisée

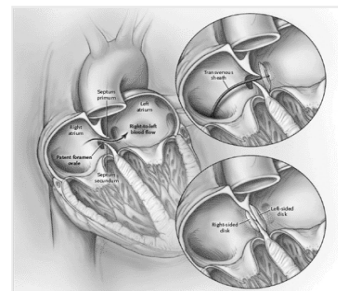
- Pathologie présumée chez les patients ayant un infarctus cryptogénique: embolie paradoxale
 - Utilisation des anticoagulants pendant 3 à 6 mois
 - Relais de la majeure partie des patients à l'aspirine
- Traitement anti-coagulant à long terme si:
 - Thrombose veineuse
 - État d'hypercoagulabilité
 - Sujet à haut risque
 - » ASIA
 - » Shunt majeur
 - » Infarctus dans différents territoires
 - » Antécédent de manœuvre de Valsalva

Kitzer, Devereux. N. Eng. J. Med. 2005;353:2361-2372.

Les études de fermetures

Trial Name	Device Utilized	Sponsor	Start Date	Projected Completion Date	Estimated Enrollment	For More Information
RESPECT: Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment	Amplatzer PFO occluder	AGA Medical	2003	Study ongoing; completion date not available	500	http://www.strokecenter.org/trials
CLOSURE-1: Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke or TIA Due to the Possible Presence of a Clot of Unknown Origin Through a Patent Foramen Ovale (PFO)	STARFlex septal closure system	NMT Medical	2003	Study ongoing; no longer recruiting participants	900	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00201461
PC Trial: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism	Amplatzer PFO occluder	AGA Medical	2000	Study ongoing; projected to complete in December 2007 but has been extended	500	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00166257
Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE)	Any device can be used provided it has been approved by the ad hoc committee of the study	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris	2007	December 2012	900	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00502299
GOPE: HELEX Septal Occluder for Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Stroke Patients (Core HELEX)	GOPE HELEX septal occluder	WL Gore and Associates	2008	2014	664	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00738894

Fermeture de FOP par prothèse



Amplatzer PFO occluder (St Jude Medical)

Effets secondaires et complications

Event	CLOSURE Trial		PC Trial		RESPECT Trial	
	Closure	Medical therapy	Closure	Medical therapy	Closure	Medical therapy
Major vascular procedural complication (%)	3.2	NA	1.5	NA	0.6	NA
Atrial fibrillation (%)	5.7	0.7	2.9	1.0	3.0	1.5%
Major bleeding episode (%)	1.1	3.9	5.7	1.6	1.9	
Death other than end point (%)	0.5	0.9	NA	NA	NA	NA
Nervous system disorder (%)	1.5	3.5	NA	NA	NA	NA
PFO-related hospital admission (%)	NA	NA	6.4	6.2	NA	NA
Dizziness (%)	NA	NA	0.5	1.9	NA	NA
Seizure (%)	NA	NA	0.5	1.4	NA	NA
Dyspnea (%)	NA	NA	0	1.9	NA	NA
Chest pain (%)	NA	NA	1.5	1.9	NA	NA
Allergic drug reaction (%)	NA	NA	0.5	1.0	0.2	NA

Riaz et al., BMC Cardiovascular disorders 2013; 13:116

Problème en partie due à prothèse STARFLEX ?



European Heart Journal (2013) 34, 3342–3352
doi:10.1093/eurheartj/ehz285

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH
International cardiology

Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Pablo Rengifo-Moreno¹, Igor F. Palacios², Parichart Junpaparp³, Christian F. Witzke¹, D. Lynn Morris^{1,4}, and Abel Romero-Corral^{1,5*}

¹The Institute for Heart and Vascular Health and Cardiovascular Disease, Einstein Medical Center, Philadelphia, PA, USA; ²The Cardiology Service, Massachusetts General Hospital and the Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Department of Internal Medicine, Einstein Medical Center, Philadelphia, PA, USA; ⁴Department of Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia, PA, USA; and ⁵Division of Cardiovascular Diseases, Einstein Medical Center, Philadelphia, PA, 1914, USA

Received 8 May 2012; revised 18 June 2012; accepted 27 June 2012; online publication date 1 July 2013

Moreno et al., European Heart Journal 2013; 34:3342-3352

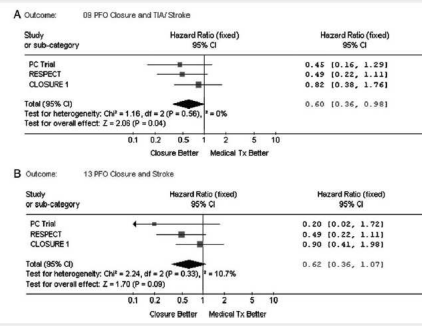
Les 3 études randomisées sur la fermeture des FOP

Author	Study acronym	Enrolment	Country	Number of patients	Mean follow-up (months)	Lost to FU	Intervention group	Medical therapy group	Study conclusion
Carroll et al.	RESPECT	2003–11 multicentre, randomized	USA and Canada	980	31		Medical group 17.2% (93/464) Device group 9.3% (46/499)	Aspirin 46.5% Coumadin 0.2% Clopidogrel 14% Aspirin + dipyridamol 8.1% Aspirin + clopidogrel 6.2%	No significant benefit of PFO closure for recurrent stroke prevention
Heller et al.	PC	2008–09 multicentre randomization by web-based system	29 Countries in Europe, Canada, Brazil and Australia	29 Centers in 414	49		Medical group 15% (31/210) Device group 12% (24/204)	Aspirin 46.5% Coumadin 0.2% Clopidogrel 14% Aspirin + dipyridamol 8.1% Aspirin + clopidogrel 6.2%	No significant reduction in the risk of recurrent embolic events or death in the closure group, as compared with the medical therapy group
Furlan et al.	CLOSURE I	2002–08 multicentre, randomized	USA and Canada	909	44		Medical group 17% (77/462) Device group 3% (24/447)	Aspirin 46.5% Coumadin 0.2% Clopidogrel 14% Aspirin + dipyridamol 8.1% Aspirin + clopidogrel 6.2%	No significant difference between closure with a percutaneous device plus antiplatelet therapy and medical therapy alone with respect to the prevention of recurrent stroke or TIA

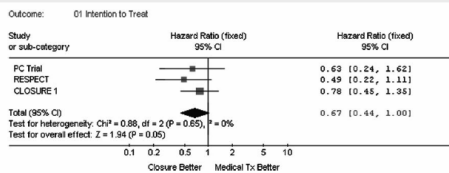
PFO, patent foramen ovale.

Moreno et al., European Heart Journal 2013; 34:3342-3352

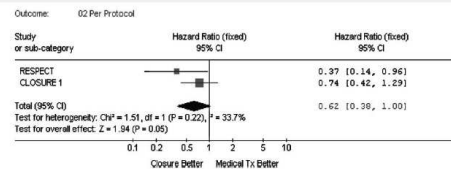
Méta-analyse: Fermeture des FOP Pronostic: AIT/AVC



Critère composite de jugement primaire: décès, événement vasculaire Analyse en intention de traiter

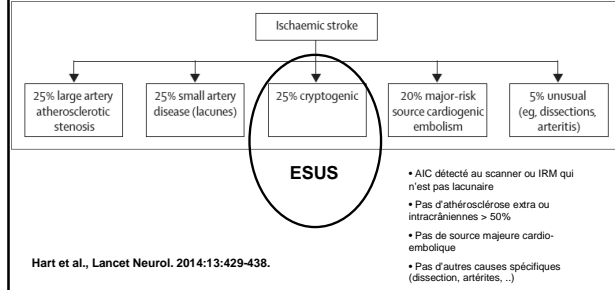


Critère composite de jugement primaire: décès, événement vasculaire Analyse « per protocole »



ESUS

ESUS: Embolic stroke of undetermined source Distribution des sous-types d'AIC aux USA et en Europe



Causes potentielles des ESUS

- Panel 2: Causes of embolic strokes of undetermined source
- Minor-risk potential cardioembolic sources*
- Mitral valve
- Myxomatous valvulopathy with prolapse
 - Mitral annular calcification
- Aortic valve
- Aortic valve stenosis
 - Calcific aortic valve
- Non-atrial fibrillation atrial dysrhythmias and stasis
- Atrial septal and sick-sinus syndrome
 - Atrial high-rate episodes
 - Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous microembolies
- Atrial structural abnormalities
- Atrial septal aneurysm
 - Chiari network
- Left ventricle
- Moderate systolic or diastolic dysfunction (global or regional)
 - Ventricular non-compaction
 - Endomyocardial fibrosis
- Covert paroxysmal atrial fibrillation
- Cancer-associated
- Covert non-bacterial thrombotic endocarditis
 - Tumour emboli from occult cancer
- Atherogenic emboli
- Aortic arch atherosclerotic plaques
 - Cerebral artery non-stenotic plaques with ulceration
- Paradoxical embolism
- Patent foramen ovale
 - Atrial septal defect
 - Pulmonary arteriovenous fistula
- *Minor risk sources are those that infrequently present themselves in the stroke cases which identified in the studies under review. They are associated with a low overall rate of identification, and consequently cause affect statistical and management implications are unclear.

Hart et al., Lancet Neurol. 2014;13:429-438.

Causes d'AIC

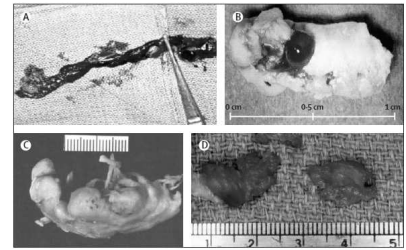


Figure 2: Causes of embolic stroke
Thrombus trapped in a patient foramen ovale (A). Thrombus overlying an ulceration on a carotid artery plaque (B). Myxomatous mitral valve with small thrombi attached to a roughened surface (C). Thrombus removed from aortic arch during surgery from a patient with leg embolus (D). Reprinted, with permission, from Srivastava and Payment. * Kronzon and Tunick; and Barnett.

Hart et al., Lancet Neurol. 2014;13:429-438.

Les critères diagnostics des ESUS

- Panel 2: Criteria for diagnosis of embolic stroke of undetermined source*
- Stroke detected by CT or MRI that is not lacunar†
 - Absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing ≥50% luminal stenosis in arteries supplying the area of ischaemia
 - No major-risk cardioembolic source of embolism‡
 - No other specific cause of stroke identified (eg. arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug misuse)
- *Requires minimum diagnostic assessment (panel 3). †Lacunar defined as a subcortical infarct smaller than or equal to 1.5 cm (≤2.0 cm on MRI diffusion images) in largest dimension, including on MRI diffusion-weighted images, and in the distribution of the small penetrating cerebral arteries; visualization by CT usually needs delayed imaging greater than 14–48 h after stroke onset. ‡Prevalent or paroxysmal atrial fibrillation, sustained atrial flutter, intracardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, atrial myxoma or other cardiac tumours, mitral stenosis, recent (<4 weeks) myocardial infarction, left ventricular ejection fraction less than 30%, valvular vegetations, or infective endocarditis.

Hart et al., Lancet Neurol. 2014;13:429-438.

- Panel 3: Proposed diagnostic assessment for embolic stroke of undetermined source*
- Brain CT or MRI
 - 12-lead ECG
 - Precordial echocardiography
 - Cardiac monitoring for ≥24 h with automated rhythm detection†
 - Imaging of both the extracranial and intracranial arteries supplying the area of brain ischaemia (catheter, MR, or CT angiography, or cervical duplex plus transcranial doppler ultrasonography)

*Imaging of the proximal aortic arch is not needed; special blood tests for prothrombotic states only if the patient has a personal or family history of unusual thrombosis or associated systematic signs or disorder. †Cardiac telemetry is not sufficient.

Comparaison des infarctus cryptogéniques versus ESUS

- Panel 4: Comparison of cryptogenic stroke versus embolic stroke of undetermined source
- Diagnostic criteria
- Cryptogenic ischaemic stroke*
- No arterial stenosis (<50%) or occlusion coupled with non-lacunar infarct on imaging
 - No clinical lacunar syndrome if imaging shows no infarct or small (<1.5 cm) subcortical infarct
 - No major-risk or medium-risk cardioembolic sources
- Embolic stroke of undetermined source (ESUS)
- Non-lacunar brain infarct on imaging
 - Open arteries (<50% stenosis) proximal to the infarct
 - No major-risk cardioembolic source
- Necessary diagnostic assessment
- Cryptogenic ischaemic stroke†
- Not specified‡
- Embolic stroke of undetermined source (ESUS)
- Brain CT or MRI showing non-lacunar infarct
 - Precordial echocardiography
 - ECG and cardiac monitoring for ≥24 h
 - Imaging of the extracranial and intracranial arteries supplying the area of the brain infarct
- Limitations
- Cryptogenic ischaemic stroke*
- Inclusion of variable fraction of lacunar infarcts and intracranial arterial stenosis dependent on extent of diagnostic assessment (varies from study to study, and usually not described in detail)
- Embolic stroke of undetermined source (ESUS)
- Transoesophageal echocardiography not recommended, and hence aortic arch atherosclerosis not characterised
- ECG-electrocardiogram. *Criteria for cryptogenic stroke are not standardized; TRAF criteria for stroke of undetermined cause are considered those with most potential cases. †Some patients will have no clearly established despite extensive assessment. In others, no cause is found but the assessment was cursory. ‡In most studies of cryptogenic stroke, the extent of diagnostic imaging is not reported.

Hart et al., Lancet Neurol. 2014;13:429-438.

CRYSTAL AF

Sanna et al., NEJM 2014;370:2478-2486

Objectif
Comparer la détection de la FA à l'aide d'un dispositif implantable (REVEAL, Medtronic) versus la détection habituelle

Définition d'une FA: Durée > 30 secondes

Critères d'inclusion

- Episode récent de moins de 60 jours d'un AIT ou un AIC cryptogénique

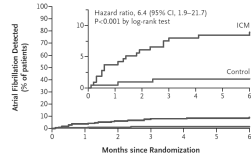
- Examens indispensables pour établir le caractère cryptogénique

- IRM ou scanner
- ECG
- Monitoring des 24 heures
- Echographie transoesophagienne
- Angioscanner ou angio IRM des vaisseaux du cou

- Patient ≥ 40 ans

Etudes en cours avec les AOD chez des patients ayant un diagnostic de ESUS

A Detection of Atrial Fibrillation by 6 Months



No. at Risk	220	214	200	188	187	184
Control	220	214	200	188	187	184
ICM	221	205	198	195	194	191

	ICM	Control	p
6 Mois	8.9%	1.4%	< 0.001
12 Mois	12.4%	2.0 %	< 0.001
36 Mois	30%	3.0%	< 0.001

ICM: Insertable Cardiac Monitor

Conclusions

- L'établissement d'un groupe de cause inconnue permet de réfléchir sur ce groupe
 - Le fait de nommer: dire qu'il y a des infarctus cryptogéniques permet d'identifier un groupe ayant un profil particulier
 - Il a permis d'identifier le FOP, l'athérome de l'arche aortique, et les plaques d'athérosclérose < 50% comme des FdR associés
- L'établissement du terme d'ESUS paraît plus opérationnel puisqu'il définit positivement un groupe et va ainsi permettre de tester des traitements
 - Du diagnostic d'exclusion au diagnostic positif

« Quel enseignement concernant les infarctus cryptogéniques »

- Si on admet que c'est un infarctus cryptogénique alors le FOP est un facteur de risque et pas une cause
 - Donc je vais chercher une autre cause
 - Donc je ne vais pas mettre forcément sous anticoagulant
 - Donc je ne vais pas forcément fermer un FOP
- Si le groupe ESUS existe alors:
 - on peut faire des études avec les AOD pour tester l'hypothèse que les ESUS sont en rapport avec des embolies cardiaques ou paradoxales