



Les AVC cryptogéniques sont-ils toujours de cause inconnue ? ESUS, un concept émergent

Dr Steve Verreault

Neurologue, MD, frcp(c)

CHU de Québec-Université Laval

Hôpital Enfant-Jésus



Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

- Subvention/soutien à la recherche
 - Bayer, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca
- Honoraires pour conférences et comités aviseurs (advisory board)
 - Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Pfizer



OBJECTIFS

- Connaître la classification étiologique de l'AVC ischémique
- Comprendre l'importance de l'investigation dans la recherche de la cause d'un AVC
- Connaître le concept d'ESUS (Embolic Stroke of Undertermined Source)

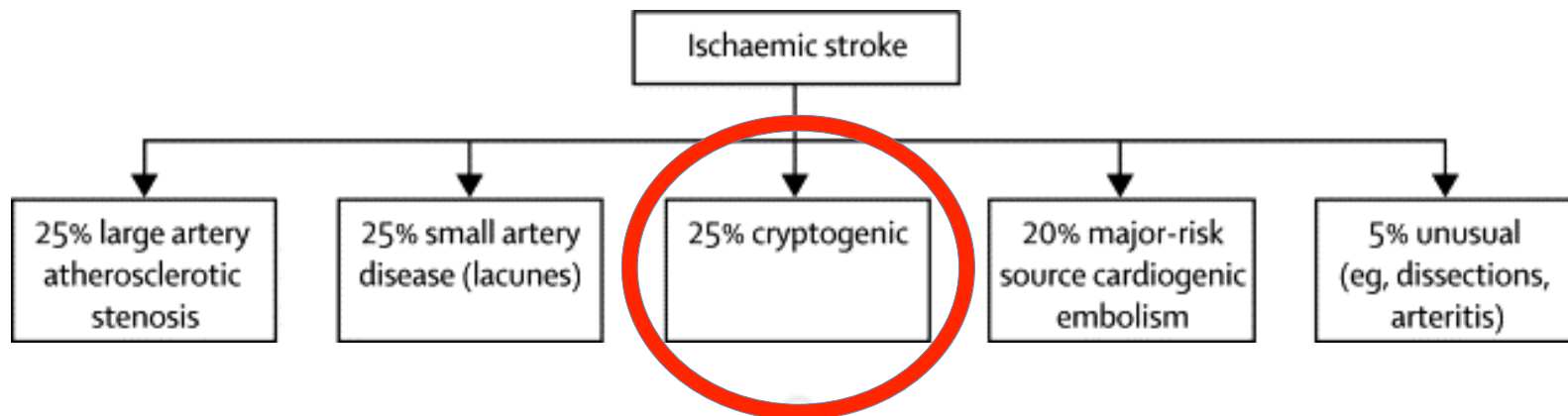


Figure 1 Distribution of ischaemic stroke subtypes in North American and European studies The distribution in Asian and African populations differs from that in North American and European populations.

Robert G Hart , Hans-Christoph Diener , Shelagh B Coutts , J Donald Easton , Christopher B Granger , Martin J O'Do...

Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct

The Lancet Neurology, Volume 13, Issue 4, 2014, 429 - 438

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)



AVC cryptogénique

- Le terme AVC ischémique cryptogénique ou d'étiologie indéterminée réfère à un AVC ischémique pour lequel aucune cause spécifique n'a été détecté après une investigation adéquate
- Environ 25% des AVC ischémiques sont cryptogéniques:
 - 23% d'AVC cryptogénique dans la population générale
 - Jusqu'à 40% d'AVC cryptogénique chez les patients jeunes (< 50 ans)

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



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



- Dans leur cohorte de 2555 patients avec un premier événement ischémique cérébral (1607 infarctus et 948 AIT), la classification selon la cause est la suivante:
 - **Cryptogénique 32%**
 - Cardioembolique 26%
 - Maladie petites artères 12%
 - Maladie grosses artères 11%
 - Investigation incomplète 13%
 - Avec > 1 cause 4%
 - Autres causes 2%
- Parmi les patients âgés < 55 ans (n=226):
 - **Cryptogénique 48%**

Linxin Li et al, *Lancet neurol* 2015;14:903-913



AVC cryptogénique

- En plus d'être fréquent, l'AVC cryptogénique est un sujet pertinent pour plusieurs raisons:
 - Aucune données probantes pour guider le traitement de prévention secondaire après un AVC cryptogénique:
 - Aucune recommandations spécifiques dans les guidelines
 - Aucun essai clinique randomisé au sujet du traitement antithrombotique (sauf pour un sous-groupe de l'étude WARSS comparant ASA VS Warfarine)



AVC cryptogénique

- En plus d'être fréquent, l'AVC cryptogénique est un sujet pertinent pour plusieurs raisons:
 - Le risque de récurrence après un AVC cryptogénique est considérablement élevé:
 - Une étude sud-coréenne rapporte un taux de récurrence d'AVC très élevé (30%) à 1 an
 - Une autre étude rapporte:
 - 1.2% de récurrence d'AVC clinique à 3 mois
 - 14.5% de nouvelles lésions ischémiques silencieuses à l'IRM à 3 mois

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



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



- Dans la cohorte d'Oxford:
 - Le risque récurrence d'AVC après un premier AVC ischémique cryptogénique est de **32%** à 10 ans
 - Le risque de décès/dépendance à 6 mois après un premier AVC ischémique cryptogénique est de **23%**

Aucune différence significative en comparaison avec le groupe des grosses artères et des petites artères



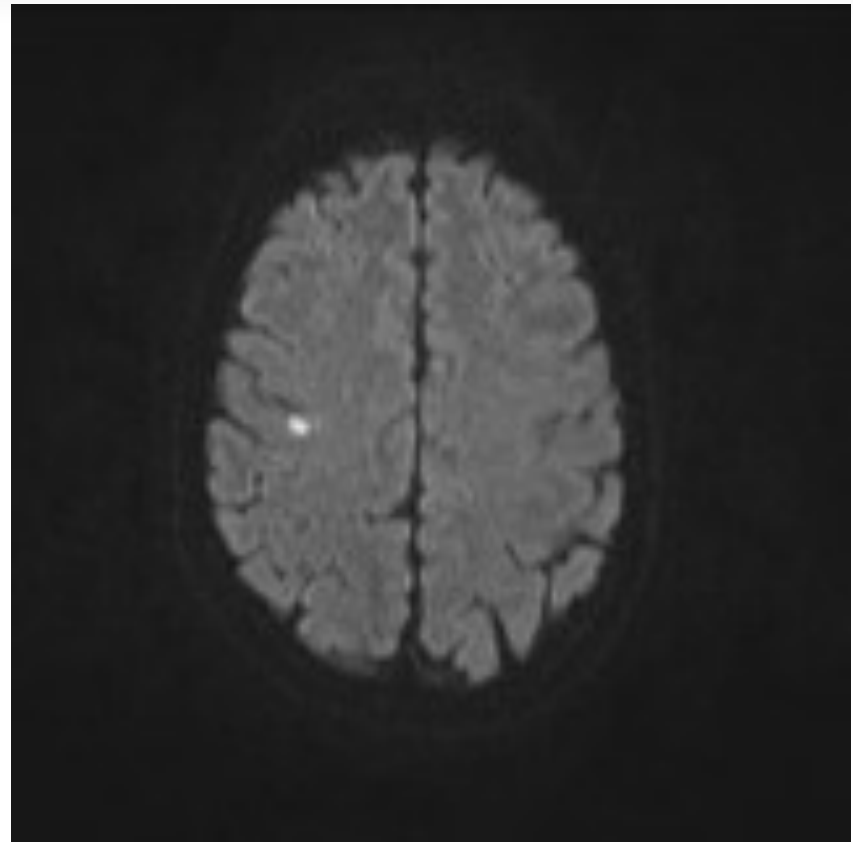
AVC cryptogénique

- En plus d'être fréquent, l'AVC cryptogénique est un sujet pertinent pour plusieurs raisons:
 - La venue de nouvelles techniques diagnostiques avancées pourraient permettre de réduire la proportion de patients recevant un diagnostic d'AVC cryptogénique:
 - Imagerie de la plaque d'athérosclérose (IRM multi-contraste, échographie 3D, détection de micro-emboles par DTC, etc.)
 - Monitoring cardiaque prolongé pour détection FAP



Vignette clinique

- Femme, 47 ans
- ICT sylvien droit comme seul ATCD personnel il a plus d'un an
- Sous ASA 80 mg die sans aucun FDRV par ailleurs
- ATCDs familiaux positifs MCAS
- Épisode d'engourdissements +/- discrète parésie brachio-faciale gauche avec dysarthrie ayant duré environ 20 minutes
- IRM cérébrale démontre des petits foyers ischémiques touchant principalement le cortex frontal droit



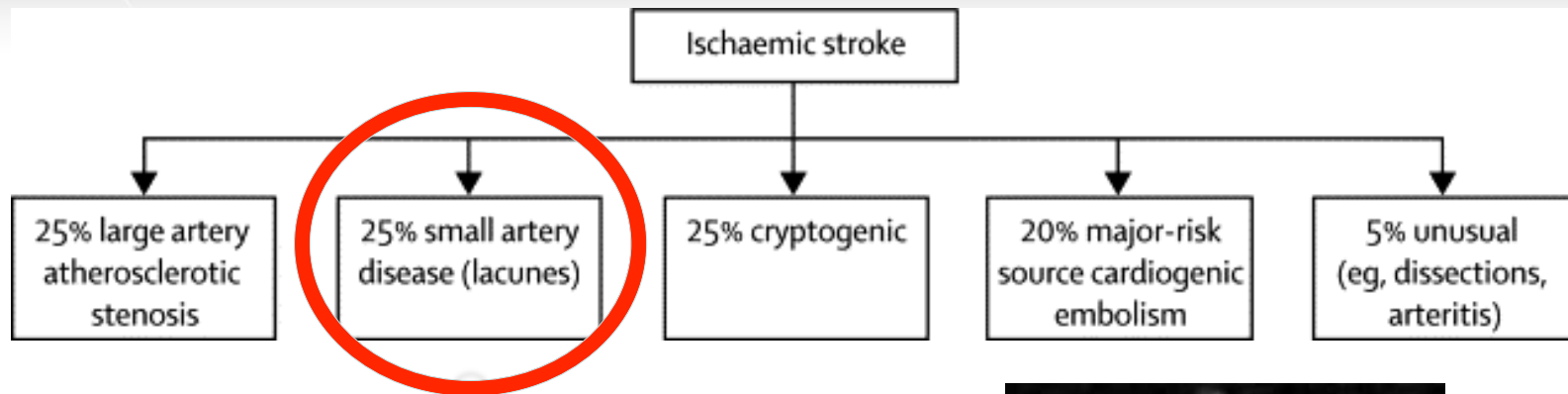


QUELLE EST LA CAUSE DE L'AVC ?

Le pattern de lésions ischémiques à l'IRM est le premier élément à analyser pour orienter l'investigation d'un AVC



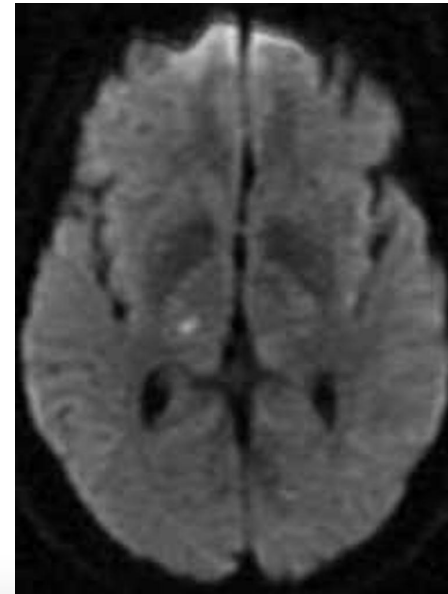
Pattern ischémique à l'IRM



- Lacune ou petit infarctus sous-cortical:

- Lésion ischémique sous-corticale dans le territoire d'une artériole perforante

- Aiguë ≤ 20 mm
- Chronique ≤ 15 mm

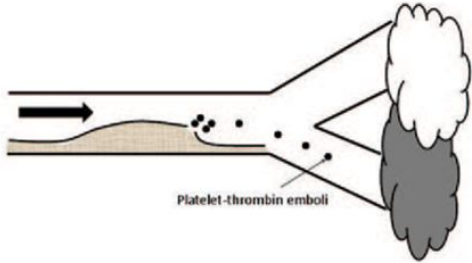
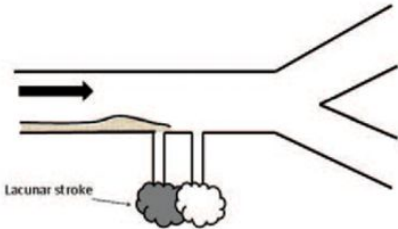
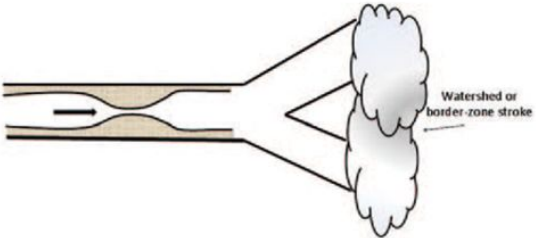




Lacunes

- Le seul élément nécessaire pour établir un diagnostic d'AVC lacunaire est le pattern à l'imagerie cérébrale
- La prudence est de mise car cela n'exclut pas la possibilité d'une origine embolique artérielle ou cardiaque
- Il faut considérer également la possibilité de *branch occlusive disease*, c'est-à-dire qu'une plaque d'athérosclérose sur une artère intracrânienne bloque l'origine d'une artériole perforante

Use of HRMRI to Determine Mechanism of Ischemia in ICAD.

Mechanism of Ischemia	HRMRI Identification of Mechanism	Impact on Stroke Care
<p>Plaque rupture with local occlusion or artery-to-artery embolization</p> 	<p>-Identification of characteristics consistent with plaque rupture (eg, contrast enhancement of plaque or intraplaque hemorrhage)</p>	<p>-Consider more aggressive antiplatelet use to prevent clot propagation and statins to stabilize plaque</p>
<p>Plaque overgrowth of perforator artery ostia</p> 	<p>-Identification of plaque location within arteries, whether or not conventional imaging identifies stenosis</p>	<p>-Determine that a lacunar stroke is due to ICAD and that a cryptogenic stroke is due to ICAD</p>
<p>Hypoperfusion through stenotic artery</p> 	<p>-Identification of relative lumen size by direct measurement of vessel area compared to lumen area (ie, account for external remodeling)</p>	<p>-More accurately determine severity of stenosis and components of plaque that may result in selection of alternative treatments (eg, angioplasty)</p>

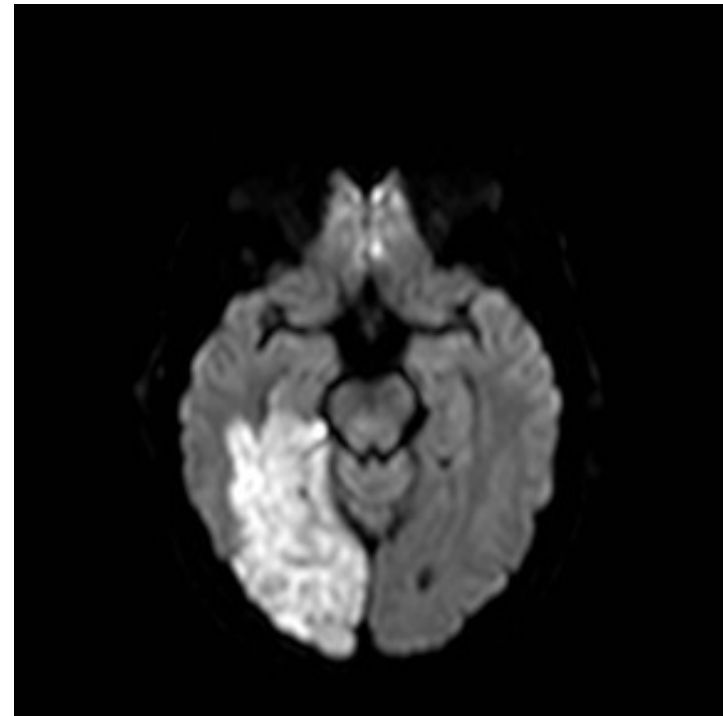
HRMRI indicates high-resolution magnetic resonance imaging; ICAD, intracranial atherosclerotic disease.

Jeffrey D. Bodle et al. *Stroke*. 2013;44:287-292



Pattern ischémique à l'IRM

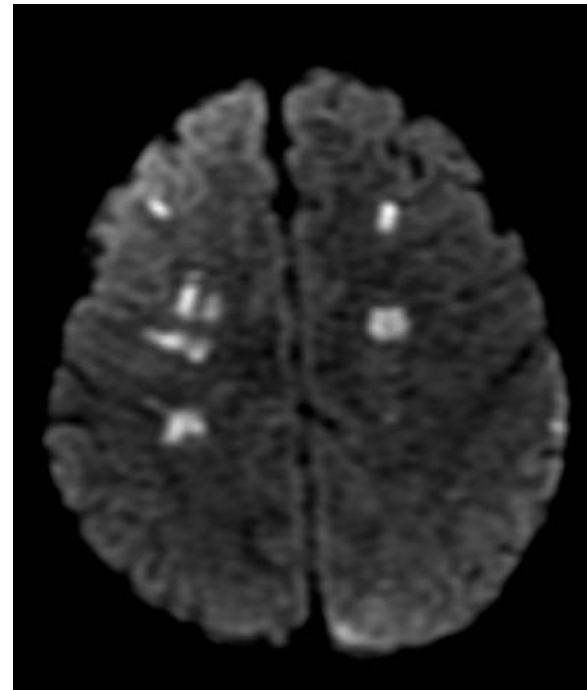
- Pattern suggestif d'une source cardio-embolique:
 - Lésion unique cortico/sous-corticale





Pattern ischémique à l'IRM

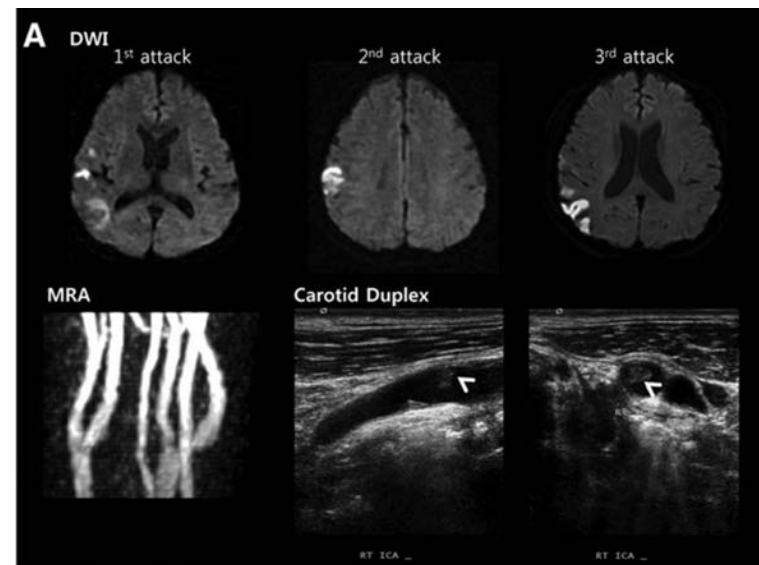
- Pattern suggestif d'une source cardio-embolique:
 - Multiples lésions touchant plus d'un territoire vasculaire (bilatérales, circulation antérieure et/ou postérieure)





Pattern ischémique à l'IRM

- Pattern suggestif d'une origine embolique artérielle:
 - Multiples foyers ischémiques dans un seul territoire vasculaire



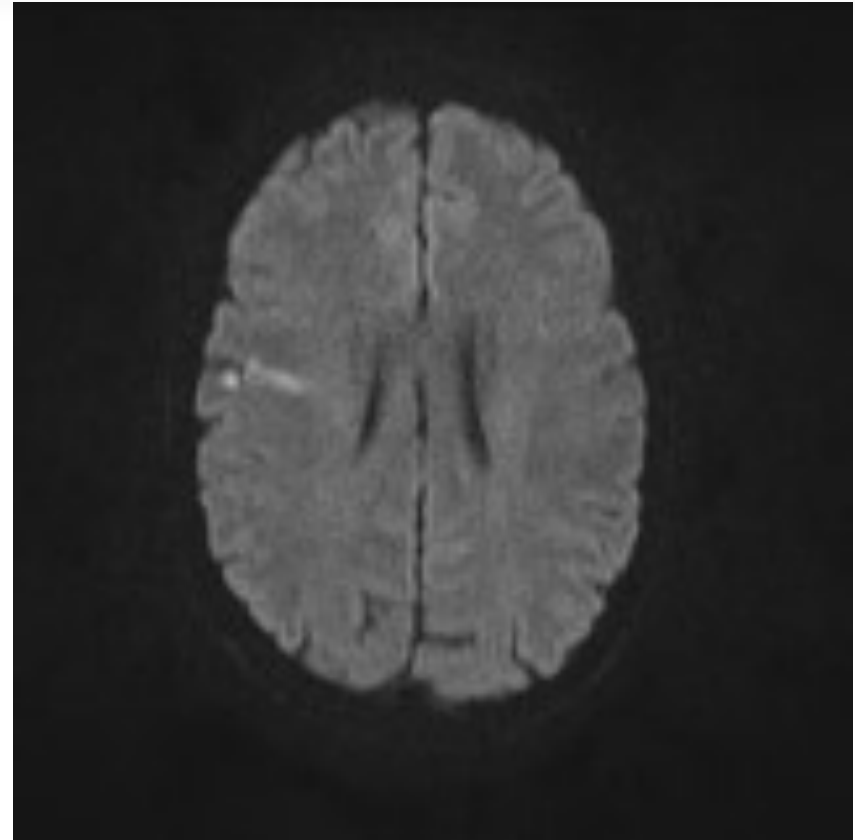


Vignette clinique

- Quelle est la cause de l'AVC ?

- ~~LACUNE ?~~

Le pattern ischémique est suggestif d'une origine thrombo-embolique artérielle dans la circulation antérieure droite



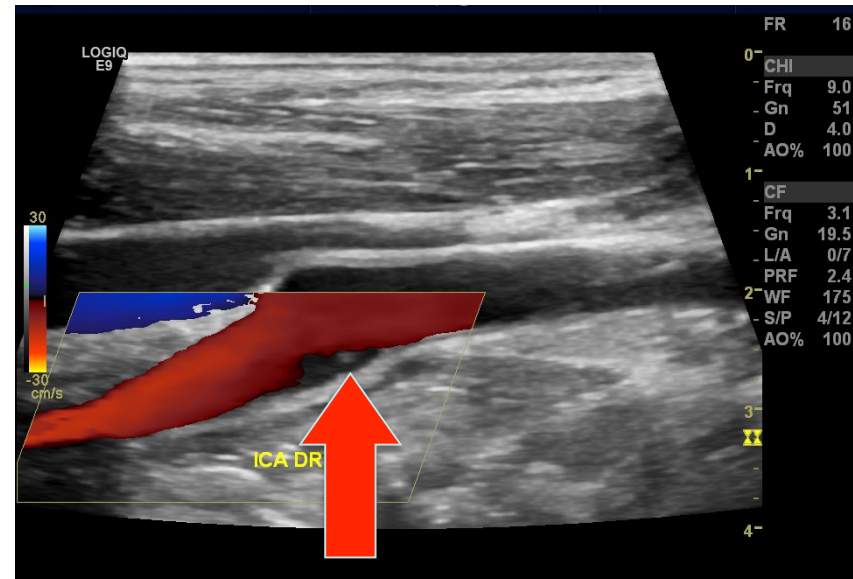


Vignette clinique

Y-a-t-il une cause thrombo-emboligène artérielle ?

- Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques:
 - Doppler cervical
 - Angio-TDM
 - Angiographie cérébrale

Sténose légère artère carotide interne droite de 15-20% sans autre anomalie significative



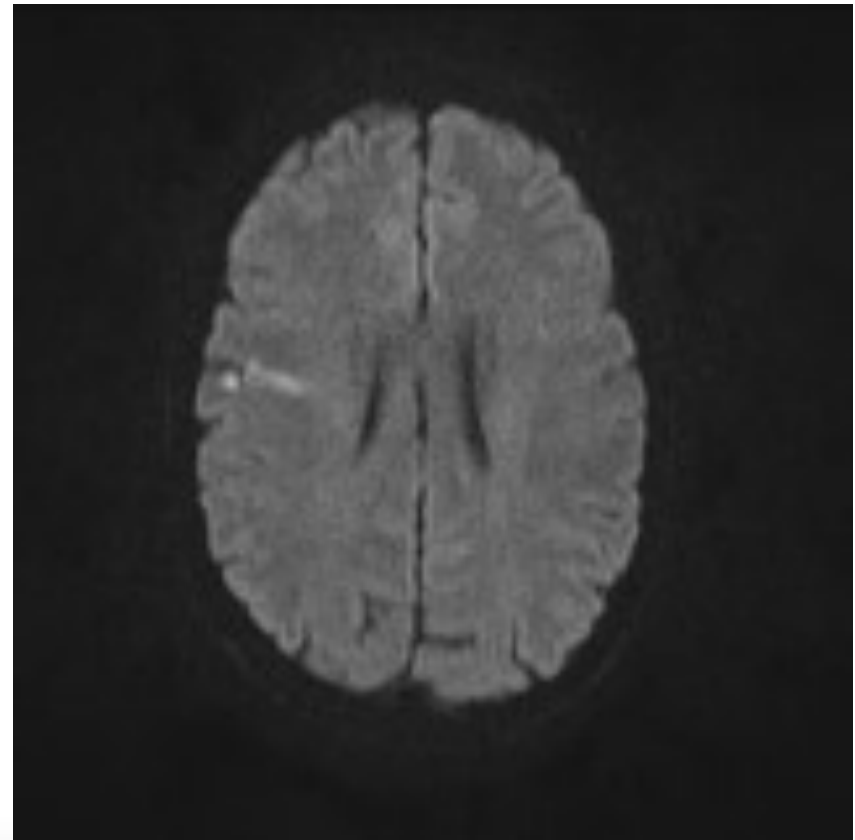


Vignette clinique

Pourrait-il y avoir une source cardio-emboligène ?

- Explorations cardiaques:
 - Télémétrie 48 h
 - Holter cardiaque 24 h
 - ETT/ETO

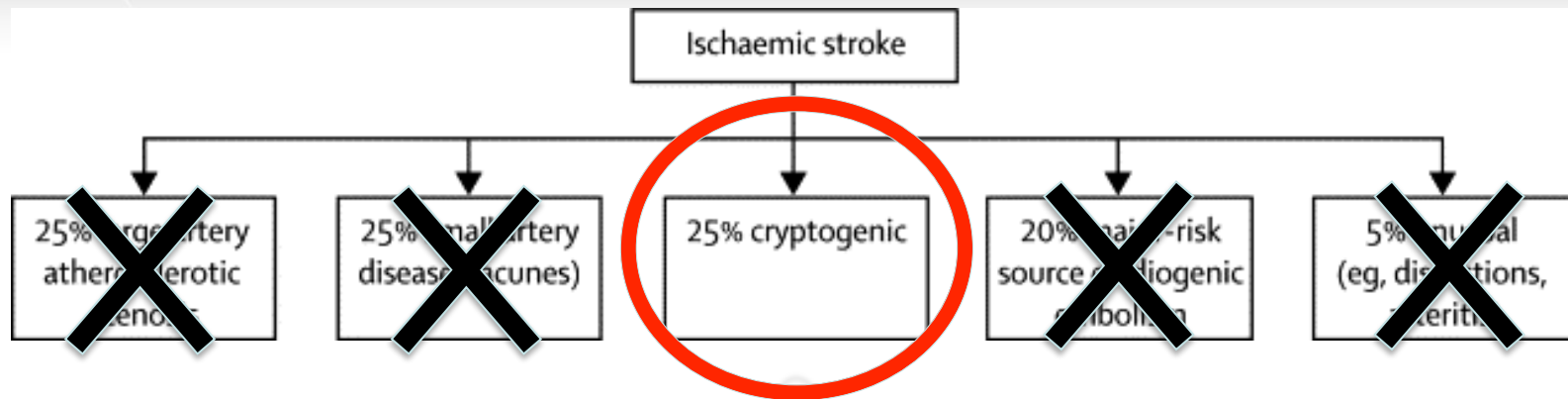
Aucune source cardio-emboligène détectée





Vignette clinique

Quelle est la cause de l'AVC ?

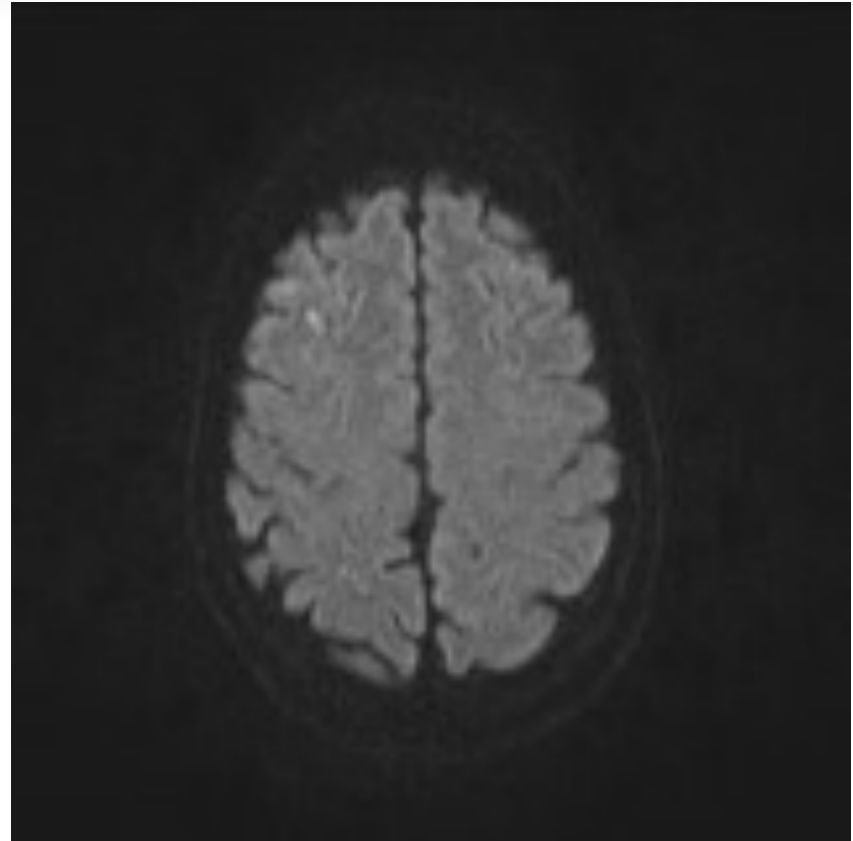


- Un bilan sanguin incluant un bilan auto-immun et la recherche d'un syndrome antiphospholipide est revenu complètement négatif
- Le diagnostic final est: **Infarctus sylvien droit cryptogénique**
- La patiente est libérée avec du clopidogrel 75 mg die et de la rosuvastatine 10 mg die



Vignette clinique

- La patiente revient 2 mois $\frac{1}{2}$ plus tard à l'urgence avec un nouvel épisode de dysarthrie avec engourdissement +/- parésie brachio-faciale gauche d'une durée de 15-20 minutes
- L'IRM cérébral démontre une récurrence d'AVC ischémique impliquant encore le territoire de la circulation antérieure droite





Vignette clinique

- Une investigation exhaustive est répétée et s'avère être encore une fois totalement négative:
 - Doppler cervical et angio-TDM tête/cou
 - Sténose légère origine ACI droite \approx 15-20%
 - Télémétrie 48h et holter cardiaque 48h
 - Normal
 - ETT/ETO → normale

Quelle est la cause de l'AVC ?
CRYPTOGÉNIQUE



Vignette clinique

- La patiente a toujours été symptomatique dans le même territoire vasculaire, soit la circulation antérieure droite
- En général, un pattern de multiples foyers ischémiques dans le même territoire est suggestif d'une origine embolique artérielle
- Les explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques ont démontré une sténose légère de 15-20% à l'origine de l'ACI droite

Quelle est la source embolique chez cette patiente, artérielle ou cardiaque ?



Vignette clinique

- Le pattern clinique et radiologique suggère une origine artérielle
- Une sténose légère de 15-20% d'une ACI peut-elle être la cause d'embolies cérébrales récidivantes ?
- La source embolique pourrait-elle être cardiaque malgré qu'un seul territoire vasculaire soit impliqué ?



Nouvelles techniques diagnostiques avancées

- Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques:
 - IRM
 - Imagerie de la plaque carotidienne/paroi vasculaire
 - Détection de micro-embolies par Doppler Trans-Crânien
- Recherche d'une source cardio-emboligène:
 - Monitoring cardiaque prolongé pour détection FAP
 - Imagerie cardiaque → IRM et angio-TDM cardiaque
- Autres:
 - Recherche d'une néoplasie → D-dimères
 - Bilan de coagulation/auto-immun/inflammatoire



Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques

- Les plaques d'athérosclérose avec degré de sténoses légères $< 50\%$ peuvent être instables et être thrombo-emboligènes
- Dans la MCAS, des études longitudinales artériographiques de sténoses des artères coronaires ont établi que les lésions $< 50\%$ conduisent plus souvent à un infarctus du myocarde que les lésions sténotiques de degré sévères

L'imagerie traditionnelle permettant de déterminer le degré de sténose intraluminale possède certaines limitations



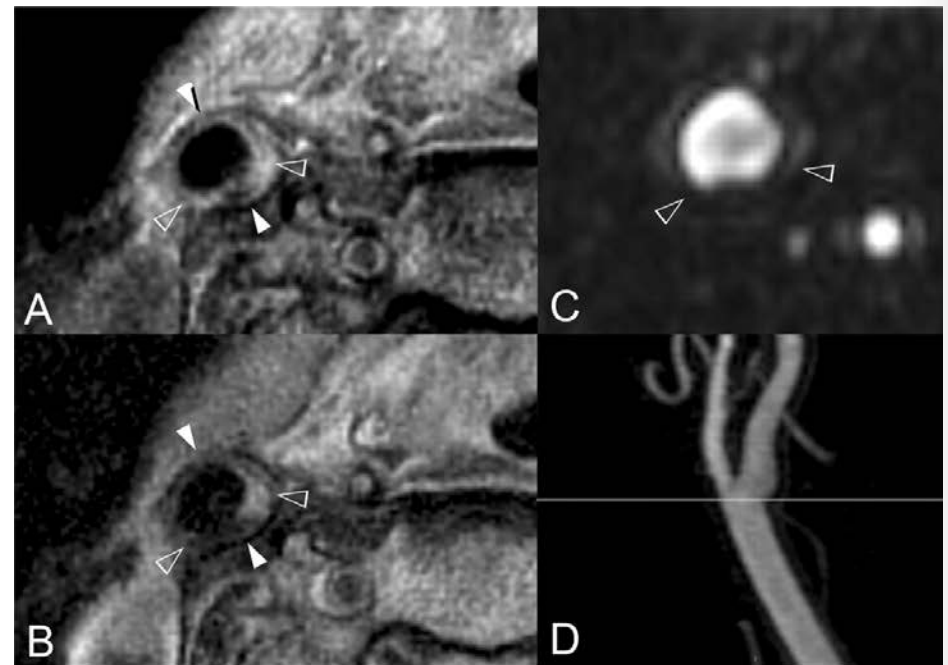
Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques

- IRM Haute Résolution:
 - 3 Tesla de préférence
 - Séquences T1/T2 *Black Blood*
 - Pré et post-Gadolinium
 - Utilité:
 - Pronostic → plaque d'athérosclérose
 - Surtout au niveau carotidien
 - Diagnostic → sténose/occlusion intracrânienne



Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques

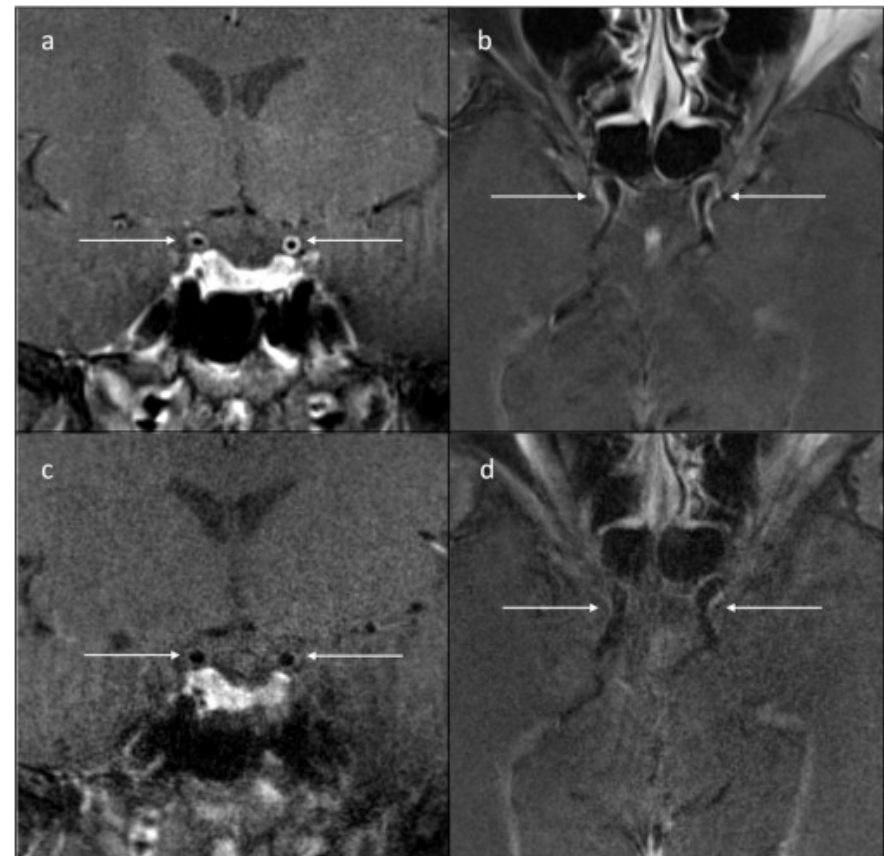
- La vulnérabilité de la plaque peut être bien identifiée par IRM:
 - Plaque avec cap fibreux mince/rupturé
 - Hémorragie intraplaque
- L'imagerie de la plaque carotidienne par IRM permet d'identifier des plaques non sténotiques rupturées et instables chez les patients avec AVC cryptogéniques





Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques

- L'imagerie par IRM permet non seulement d'étudier la plaque carotidienne mais la paroi vasculaire également
- Cela peut être très utile pour départager entre différents mécanismes de sténose/occlusion artérielle intracrânienne:
 - Athérosclérose
 - Dissection
 - Vasospasme
 - Vasculite





Explorations des vaisseaux cervico-encéphaliques

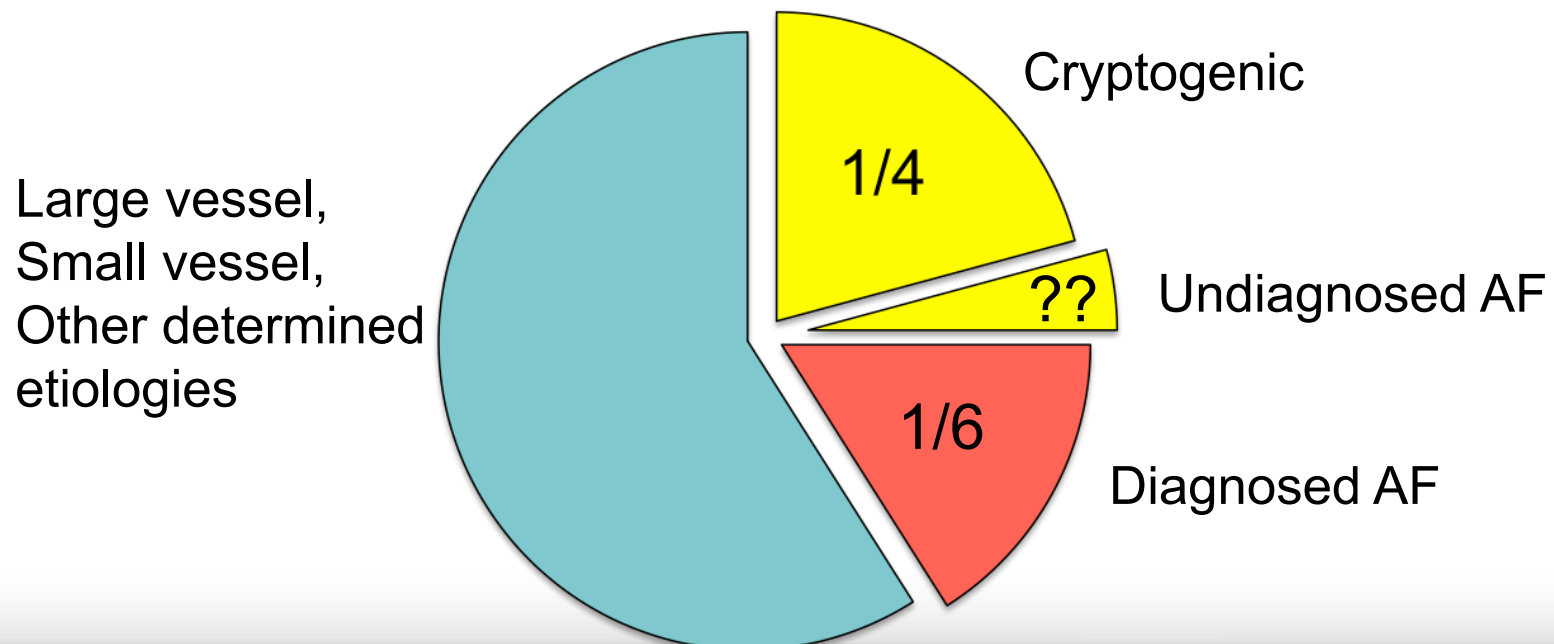
- Détection de micro-emboles par Doppler Trans-Crânien:
 - Peut permettre d'identifier les sténoses carotidiennes légères $< 50\%$ symptomatiques chez les patients avec AVC cryptogéniques





Recherche d'une source cardio-emboligène

- Certains AVC cryptogéniques sont causés par de la FAP non diagnostiqué

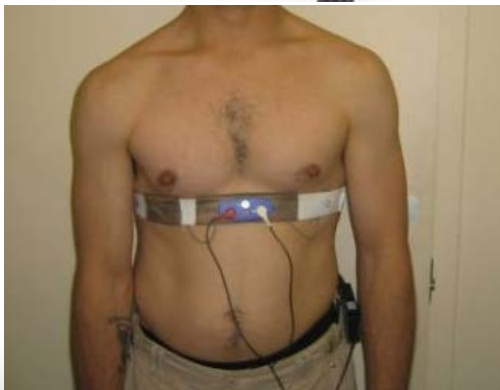
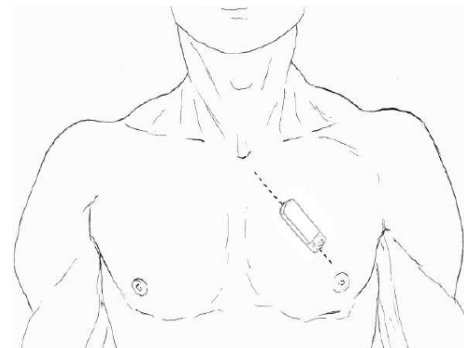




Recherche d'une source cardio-emboligène



CRYSTAL AF Insertion of REVEAL® XT





Recherche d'une source cardio-emboligène

Guidelines

Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014

Shelagh B. Coutts¹, Theodore H. Wein², M. Patrice Lindsay^{3*}, Brian Buck⁴, Robert Cote⁵, Paul Ellis⁶, Norine Foley⁷, Michael D. Hill¹, Sharon Jaspers⁸, Albert Y. Jin⁹, Brenda Kwiatkowski¹⁰, Carolyn MacPhail¹¹, Dana McNamara-Morse¹², Michael S. McMurtry¹³, Tania Mysak¹⁴, Andrew Pipe¹⁵, Karen Silver¹⁶, Eric E. Smith¹, Gord Gubitz¹⁷, and on behalf of the Heart, and Stroke Foundation Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee

iv. In cases where the ECG or initial cardiac rhythm (e.g. 24 or 48 h ECG monitoring) does not show atrial fibrillation but a cardioembolic mechanism is suspected, prolonged ECG monitoring is recommended in selected patients for the detection of paroxysmal atrial fibrillation (i.e. older patients with recent embolic stroke of undetermined source who are potential candidates for anticoagulant therapy) (Evidence Level B).



Recherche d'une source cardio-emboligène

- Monitoring cardiaque prolongé pour la détection de FAP après un AVC cryptogénique:
 - Meilleur timing pour le faire ?
 - Durée optimale du monitoring ?
 - Meilleure méthode ou combinaisons de méthodes ?
 - Facteurs prédictifs de FAP ?
 - Signification de très brèves épisodes de FAP ?

Predictors of Finding Occult Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke

Christopher G. Favilla, MD*; Erin Ingala, MD*; Jenny Jara, BA; Emily Fessler, BA; Brett Cucchiara, MD; Steven R. Messé, MD; Michael T. Mullen, MD; Allyson Prasad, CRNP; James Siegler, MD; Mathew D. Hutchinson, MD; Scott E. Kasner, MD

Background and Purpose—Occult paroxysmal atrial fibrillation (AF) is found in a substantial minority of patients with cryptogenic stroke. Identifying reliable predictors of paroxysmal AF after cryptogenic stroke would allow clinicians to more effectively use outpatient cardiac monitoring and ultimately reduce secondary stroke burden.

Methods—We analyzed a retrospective cohort of consecutive patients who underwent 28-day mobile cardiac outpatient telemetry after cryptogenic stroke or transient ischemic stroke. Univariate and multivariable analyses were performed to identify clinical, echocardiographic, and radiographic features associated with the detection of paroxysmal AF.

Results—Of 227 patients with cryptogenic stroke (179) or transient ischemic stroke (48), 14% (95% confidence interval, 9%–18%) had AF detected on mobile cardiac outpatient telemetry, 58% of which was ≥ 30 seconds in duration. Age >60 years (odds ratio, 3.7; 95% confidence interval, 1.3–11) and prior cortical or cerebellar infarction seen on neuroimaging (odds ratio, 3.0; 95% confidence interval, 1.2–7.6) were independent predictors of AF. AF was detected in 33% of patients with both factors, but only 4% of patients with neither. No other clinical features (including demographics, CHA₂DS₂-VASc [combined stroke risk score: congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, prior stroke/transient ischemic attack, vascular disease, sex] score, or stroke symptoms), echocardiographic findings (including left atrial size or ejection fraction), or radiographic characteristics of the acute infarction (including location, topology, or number) were associated with AF detection.

Conclusions—Mobile cardiac outpatient telemetry detects AF in a substantial proportion of cryptogenic stroke patients. Age >60 years and radiographic evidence of prior cortical or cerebellar infarction are robust indicators of occult AF. Patients with neither had a low prevalence of AF. (*Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007763.)

Atrial Premature Beats Predict Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke

Results From the EMBRACE Trial

Available

David J. Gladstone, MD, PhD; Paul Dorian, MD; Melanie Spring, MD; Val Panzov, MD; Muhammad Mamdani, PharmD, MPH; Jeff S. Healey, MD; Kevin E. Thorpe, MMath; for the EMBRACE Steering Committee and Investigators*

Background and Purpose—Many ischemic strokes or transient ischemic attacks are labeled cryptogenic but may have undetected atrial fibrillation (AF). We sought to identify those most likely to have subclinical AF.

Methods—We prospectively studied patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack aged ≥ 55 years in sinus rhythm, without known AF, enrolled in the intervention arm of the 30 Day Event Monitoring Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event (EMBRACE) trial. Participants underwent baseline 24-hour Holter ECG poststroke; if AF was not detected, they were randomly assigned to 30-day ECG monitoring with an AF auto-detect external loop recorder. Multivariable logistic regression assessed the association between baseline variables (Holter-detected atrial premature beats [APBs], runs of atrial tachycardia, age, and left atrial enlargement) and subsequent AF detection.

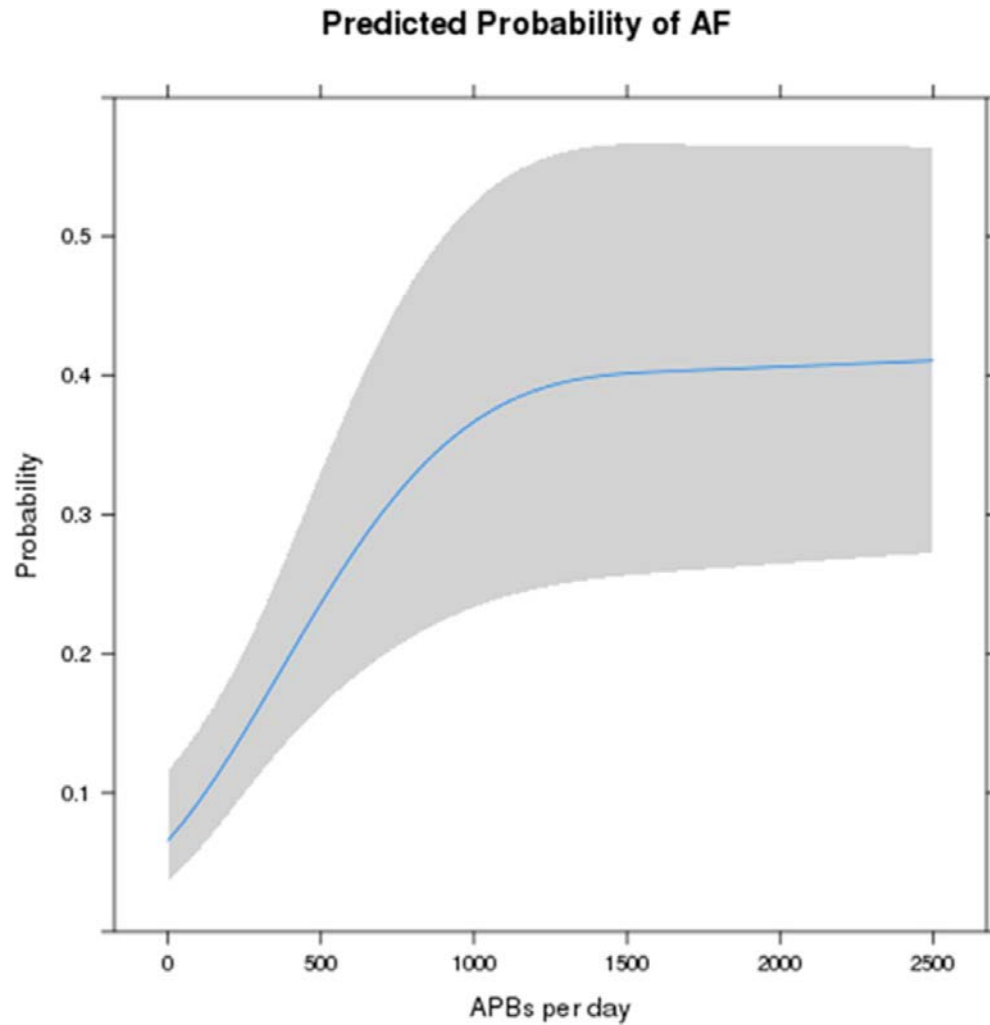
Results—Among 237 participants, the median baseline Holter APB count/24 h was 629 (interquartile range, 142–1973) among those who subsequently had AF detected versus 45 (interquartile range, 14–250) in those without AF ($P < 0.001$). APB count was the only significant predictor of AF detection by 30-day ECG ($P < 0.0001$), and at 90 days ($P = 0.0017$) and 2 years ($P = 0.0027$). Compared with the 16% overall 90-day AF detection rate, the probability of AF increased from $< 9\%$ among patients with < 100 APBs/24 h to 9% to 24% in those with 100 to 499 APBs/24 h, 25% to 37% with 500 to 999 APBs/24 h, 37% to 40% with 1000 to 1499 APBs/24 h, and 40% beyond 1500 APBs/24 h.

Conclusions—Among older cryptogenic stroke or transient ischemic attack patients, the number of APBs on a routine 24-hour Holter ECG was a strong dose-dependent independent predictor of prevalent subclinical AF. Those with frequent APBs have a high probability of AF and represent ideal candidates for prolonged ECG monitoring for AF detection.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00846924.

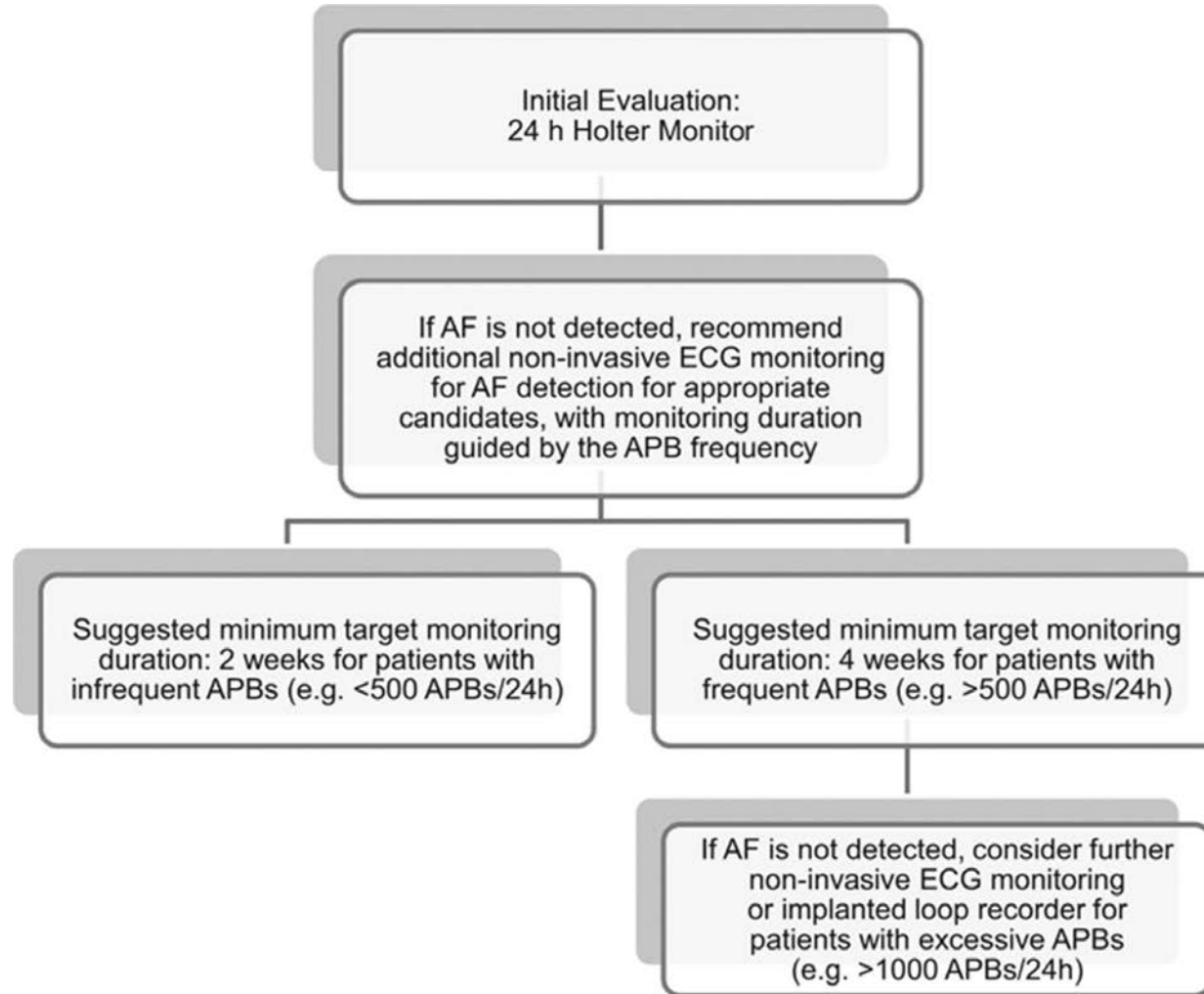
(*Stroke*. 2015;46:936-941. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.)

Predicted probability of paroxysmal atrial fibrillation according to number of atrial premature beats/24 h on a Holter monitor study.



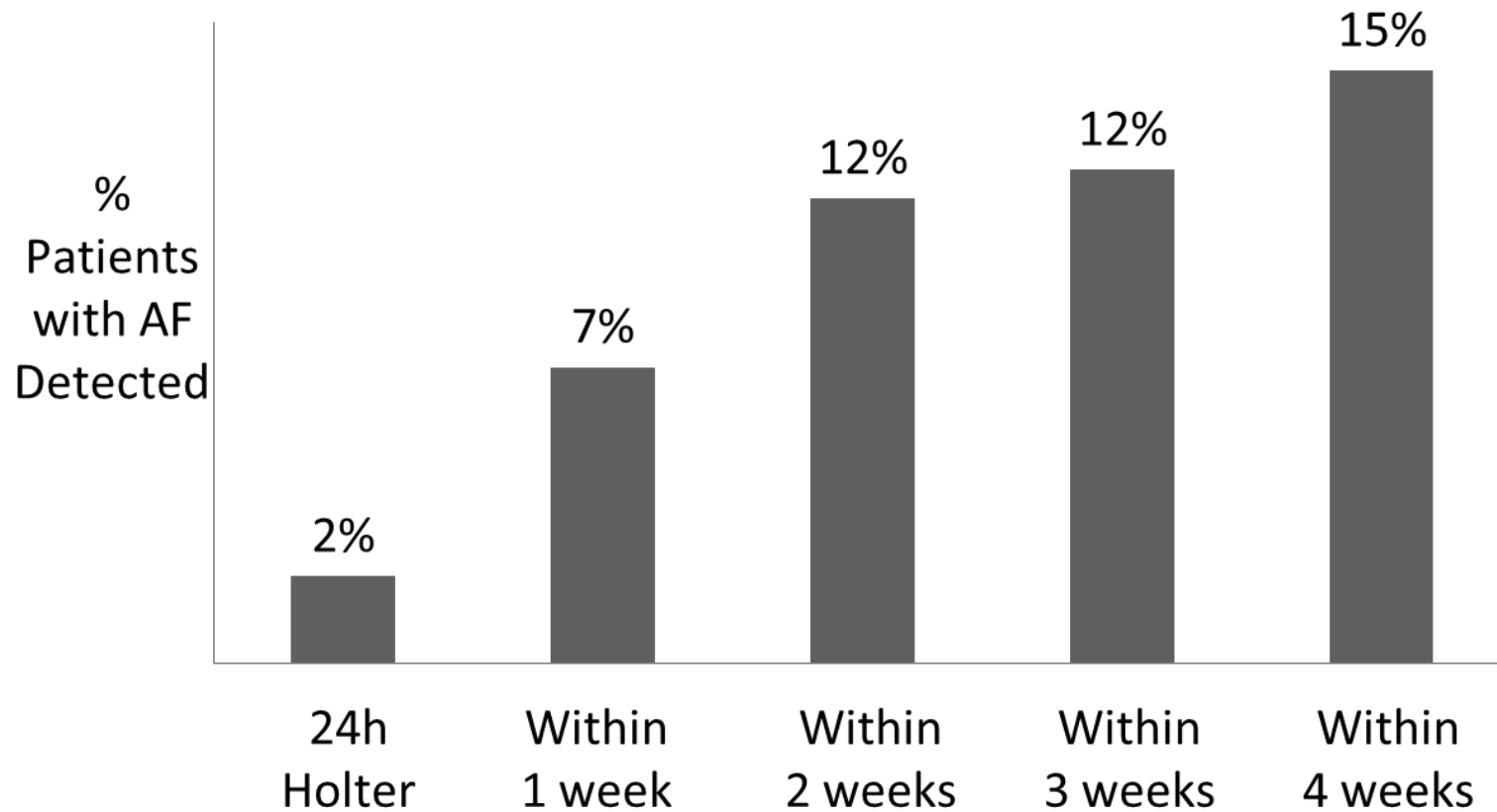
David J. Gladstone et al. *Stroke*. 2015;46:936-941

A suggested algorithm for detecting subclinical atrial fibrillation (AF) in patients being investigated after an embolic ischemic stroke or transient ischemic attack.



David J. Gladstone et al. *Stroke*. 2015;46:936-941

Time to First AF Detection: Incremental Yield With Prolonged Monitoring



Gladstone D et al, *NEJM* 2014;370:2467-2477



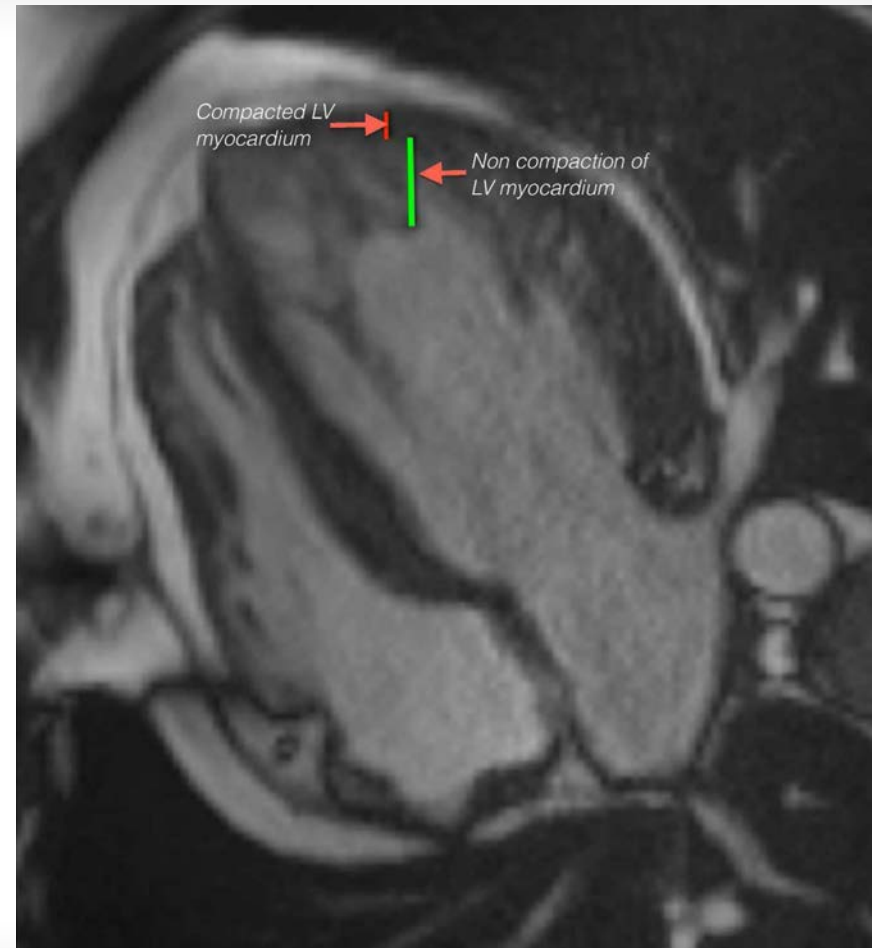
Recherche d'une source cardio-emboligène

- Imagerie cardiaque
 - Traditionnellement, la méthode de choix pour imager le cœur et les structures adjacentes (arche aortique, etc.) est l'échographie ETT/ETO:
 - L'ETT démontre des anomalies significatives chez les patients avec AVC sans cardiopathie connue dans moins de 1% des cas
 - L'ETO conduirait à une modification de la conduite thérapeutique chez les patients avec AVC sans cardiopathie connue dans seulement 3.5% des cas



Recherche d'une source cardio-emboligène

- Imagerie cardiaque
 - De nouvelles méthodes d'imagerie cardiaque semblent être prometteuses pour mieux détecter les sources potentielles emboliques telles l'athérosclérose de l'arche aortique, les embolies paradoxales et autres:
 - Angio-TDM des coronaires
 - IRM cardiaque





ESUS, un concept émergent

(Embolic Stroke of Undertermined Source)

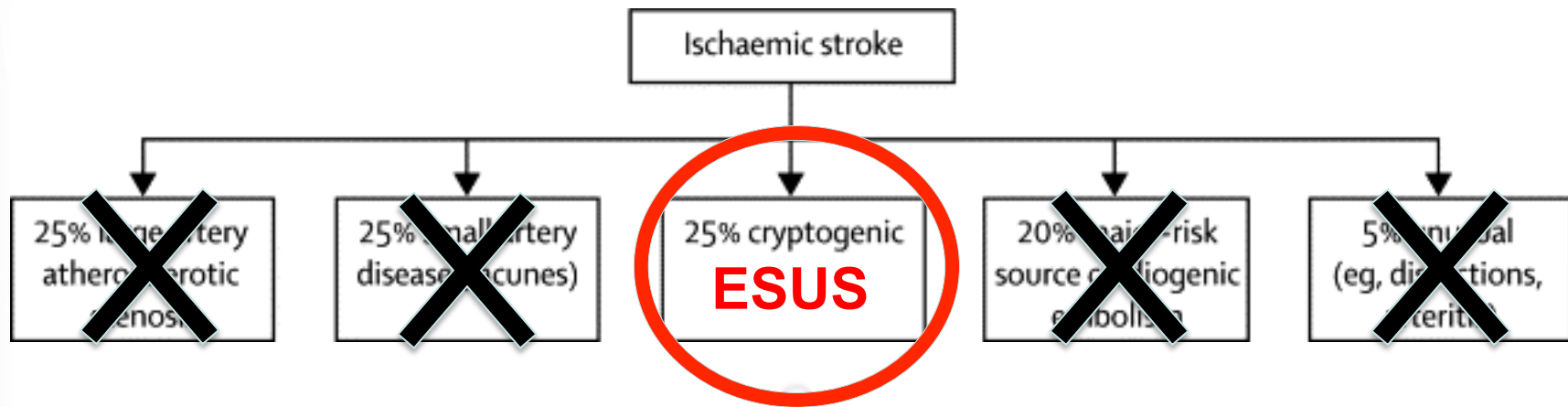
- Rationnelle du concept ESUS:
 - Par définition, un AVC cryptogénique ne peut être d'origine lacunaire
 - La majorité des AVC cryptogéniques sont d'origine thrombo-emboliques (cardiaque, artérielle ou veineuse/paradoxale)
 - Les autres mécanismes telles que thrombose in-situ, vasospasme, hémodynamique et état procoagulant sont beaucoup moins fréquent

Un ESUS est donc un AVC ischémique non lacunaire d'étiologie indéterminée



ESUS, un concept émergent

(Embolic Stroke of Undertermined Source)





ESUS, un concept émergent (Embolic Stroke of Undertermined Source)

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 $\geq 50\%$ 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; visualisation by CT usually needs delayed imaging greater than 24–48 h after stroke onset. ‡Permanent 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.



ESUS, un concept émergent (Embolic Stroke of Underdetermined Source)

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.



ESUS, un concept émergent (Embolic Stroke of Undertermined Source)

Panel 1: 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 asystole and sick-sinus syndrome
- Atrial high-rate episodes
- Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous echodensities

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

Arteriogenic 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 more often incidentally present than is the stroke cause when identified in an individual stroke patient, are associated with a low or uncertain rate of initial stroke, and consequently cause-effect relation and management implications are usually unclear.

Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry

A Descriptive Analysis

George Ntaios, MD; Vasileios Papavasileiou, MD; Haralambos Milionis, MD; Konstantinos Makaritsis, MD; Efstathios Manios, MD; Konstantinos Spengos, MD; Patrik Michel, MD; Konstantinos Vemmos, MD

Background and Purpose—A new clinical construct termed embolic stroke of undetermined source (ESUS) was recently introduced, but no such population has been described yet. Our aim is to provide a detailed descriptive analysis of an ESUS population derived from a large prospective ischemic stroke registry using the proposed diagnostic criteria.

Methods—The criteria proposed by the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group were applied to the Athens Stroke Registry to identify all ESUS patients. ESUS was defined as a radiologically confirmed nonlacunar brain infarct in the absence of (a) extracranial or intracranial atherosclerosis causing $\geq 50\%$ luminal stenosis in arteries supplying the ischemic area, (b) major-risk cardioembolic source, and (c) any other specific cause of stroke.

Results—Among 2735 patients admitted between 1992 and 2011, 275 (10.0%) were classified as ESUS. In the majority of ESUS (74.2%), symptoms were maximal at onset. ESUS were of moderate severity (median National Institute Health Stroke Scale score, 5). The most prevalent risk factor was arterial hypertension (64.7%), and 50.9% of patients were dyslipidemic. Among potential causes of the ESUS, covert atrial fibrillation (AF) was the most prevalent: in 30 (10.9%) patients, AF was diagnosed during hospitalization for stroke recurrence, whereas in 50 (18.2%) patients AF was detected after repeated ECG monitoring during follow-up. Also, covert AF was strongly suggested in 38 patients (13.8%) but never recorded.

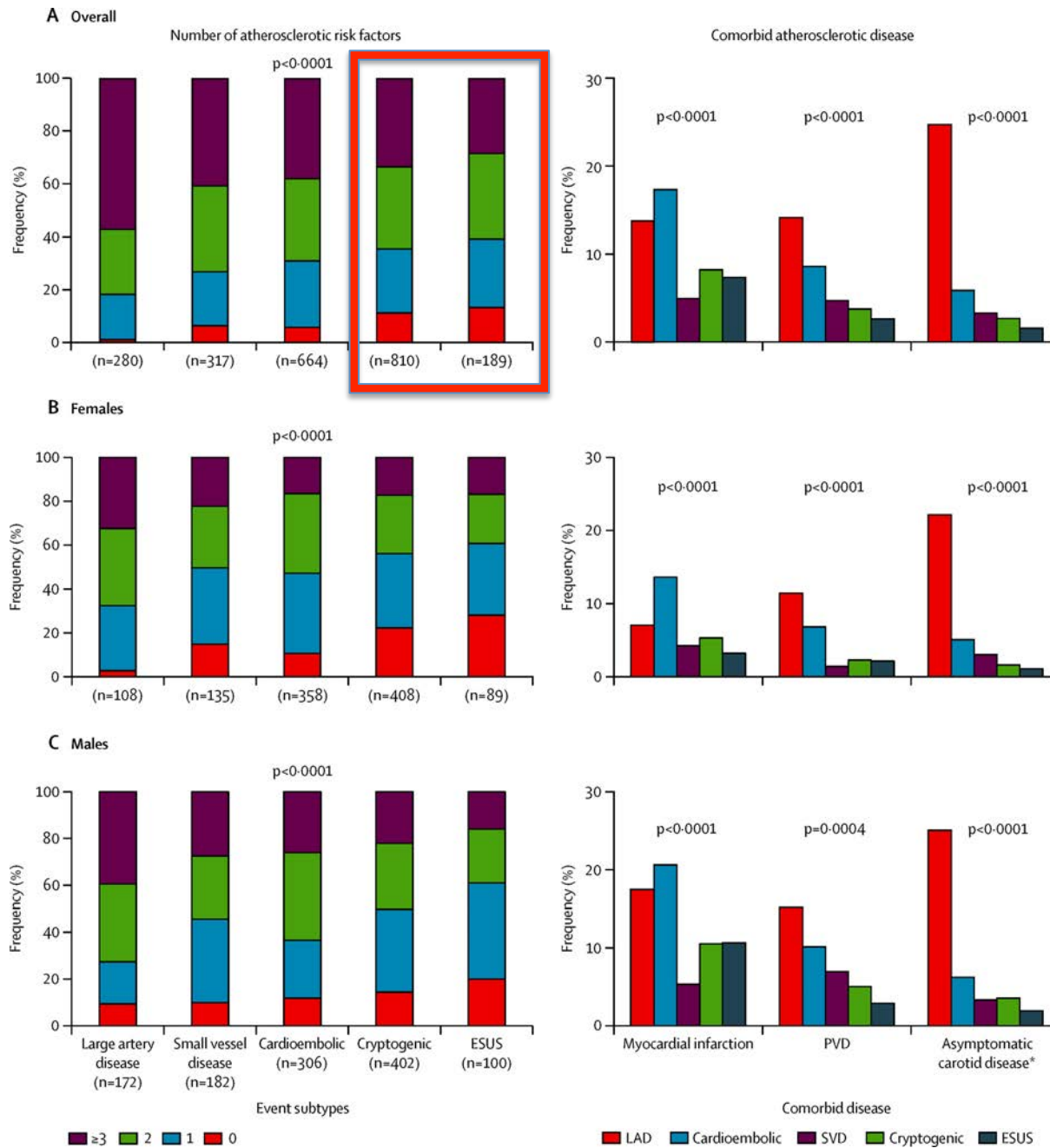
Conclusions—About 10% of patients with first-ever ischemic stroke met criteria for ESUS; covert paroxysmal AF seems to be a frequent cause of ESUS. (*Stroke*. 2015;46:176-181. DOI: [10.1161/STROKEAHA.114.007240](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007240).)

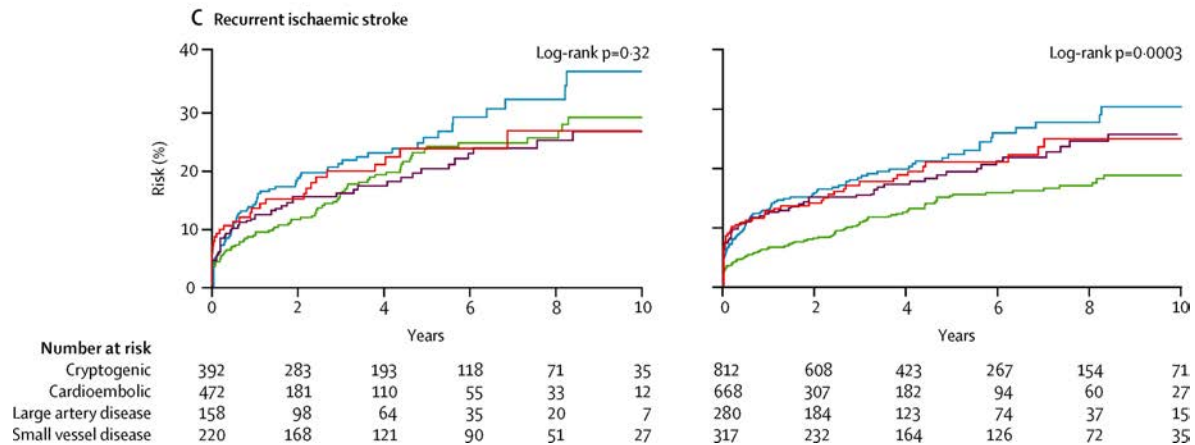
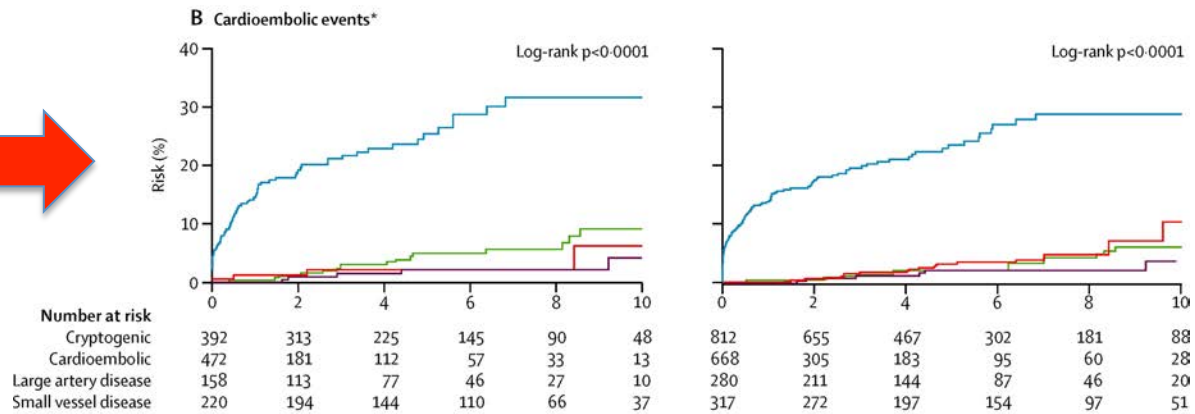
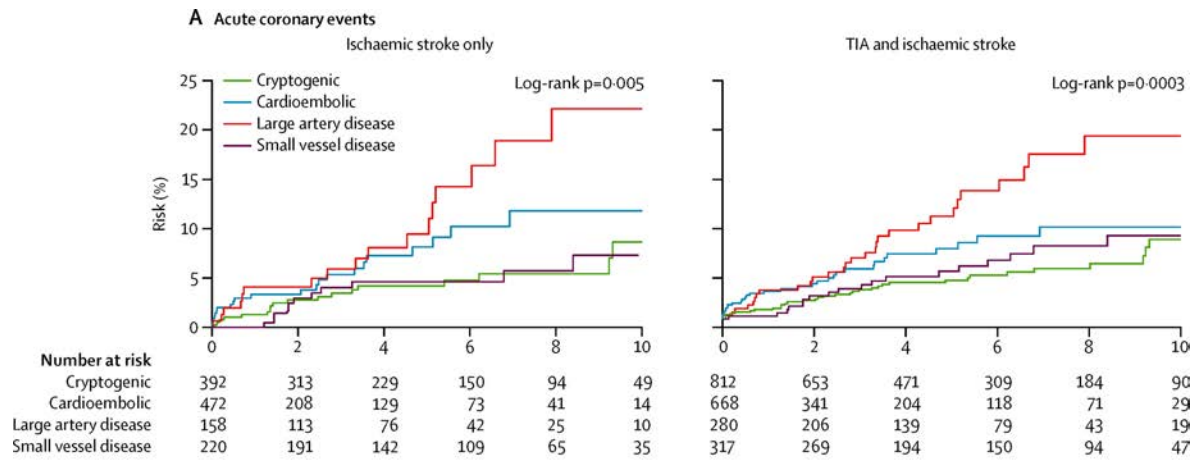


ESUS, un concept émergent

(Embolic Stroke of Underdetermined Source)

- Rationnelle supportant l'utilisation du concept ESUS en clinique:
 - Parce qu'une embolie est principalement constituée de thrombus, les agents anticoagulants devraient être plus efficace pour réduire les récurrences d'ischémie cérébrale que les agents antiplaquettaires
 - Des essais cliniques randomisés qui testent l'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans la prévention secondaire de l'ESUS sont requis





Linxin Li et al, *Lancet neurol* 2015;14:903-913



ESUS

UN CONCEPT UTILE EN CLINIQUE ?

- Dans la cohorte d'Oxford, les sous-types AVC ischémique cryptogénique et ESUS se sont comportés de façon similaire:
 - Ils sont associés à un taux plus faible de facteurs de risque vasculaire traditionnels que les autres sous-types d'AVC ischémique
 - Ils ne sont pas associés à un excès de FAP au suivi, d'anomalies échocardiographiques mineures et d'évènements cardioemboliques au suivi en comparaison aux sous-types AVC grosses et petites artères

Dans ce contexte, est-il raisonnable d'espérer que la détection de FAP et l'utilisation des NACO dans l'AVC cryptogénique d'allure embolique permettront de réduire le risque de récurrence d'AVC ?



ESUS, un concept émergent

(Embolic Stroke of Undertermined Source)

- **RE-SPECT ESUS:**
 - Dabigatran (150 mg ou 110 mg bid) VS ASA 100 mg die
 - ESUS < 3 mois chez patients âgés ≥ 50 ans
 - 6000 patients, multicentrique
 - Issue primaire: récurrence d'AVC
- **NAVIGATE ESUS:**
 - Rivoraxaban 15 mg die VS ASA 100 mg die
 - ESUS < 6 mois chez patients âgés ≥ 18 ans
 - 7000 patients, multicentrique
 - Issue primaire: récurrence d'AVC et embolies systémiques



Conclusion

- L'AVC ischémique cryptogénique est associé à fardeau clinique considérable
- Les nouvelles techniques diagnostiques avancées devraient permettre de réduire la proportion d'AVC cryptogénique
- Le concept ESUS devrait être utile pour la réalisation d'essais cliniques randomisés à grande échelle portant sur le traitement antithrombotique dans l'AVC ischémique non lacunaire de cause indéterminée



Questions ?

Merci pour votre attention