



**HAL**  
open science

# Approche géographique de l'Accident Vasculaire Cérébral, accessibilité et analyse spatiale : application à la région Rhône-Alpes

Julie Freyssenge

► **To cite this version:**

Julie Freyssenge. Approche géographique de l'Accident Vasculaire Cérébral, accessibilité et analyse spatiale : application à la région Rhône-Alpes. Santé. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1247 . tel-02397059

**HAL Id: tel-02397059**

**<https://theses.hal.science/tel-02397059>**

Submitted on 6 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT : xxx



**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale N° 205**  
**Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé**

**Spécialité de doctorat : Epidémiologie, Santé publique,**  
**Recherche sur les services de santé**  
**Discipline : Géographie de la santé**

Soutenue publiquement le 19/11/2019, par :  
**FREYSSENGE Julie**

---

**Approche géographique de l'Accident Vasculaire Cérébral, accessibilité et analyse spatiale : application à la région Rhône-Alpes**

---

Devant le jury composé de :

BARON Myriam, Professeur des Universités, Université Paris Est Créteil, Rapporteur  
CARPENTIER Françoise, Professeur Emérite, CHU de Grenoble, Rapporteur  
NIGHOGHOSSIAN Norbert, Professeur des Universités, Université Claude Bernard Lyon 1, Examineur  
SCHOTT Anne-Marie, Professeur des Universités, Université Claude Bernard Lyon 1, Examinatrice  
VIALLON Alain, Professeur associé, Université Jean Monnet Saint-Etienne, Examineur  
TAZAROURTE Karim, Professeur des Universités, Université Claude Bernard Lyon 1, Directeur de thèse  
EL KHOURY Carlos, Praticien Hospitalier, CH de Vienne, invité  
RENARD Florent, Maître de Conférences, Université Jean Moulin Lyon 3, invité



*« Ma vie est faite de virages »*

*Antoine de Saint-Exupery*



# Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de thèse, le Professeur Karim Tazarourte, ce fut un honneur et une fierté d'être votre doctorante. Merci pour votre soutien sans faille, votre écoute, votre confiance et votre vision du monde de la santé et de la société en général. Je remercie également les Dr. Florent Renard et Dr. Carlos EL Khoury pour leur encadrement. Merci pour votre soutien, votre temps et vos conseils avisés.

Je remercie également les membres de mon jury, votre participation m'honore. Je remercie les Professeures Myriam Baron et Françoise Carpentier d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi que les Professeurs Anne-Marie Schott, Alain Viallon et Norbert Nighoghossian.

Ce travail est le fruit d'une collaboration pluridisciplinaire, à ce titre je tiens à remercier tous ceux qui m'ont « ouvert les portes » et avec qui j'ai pu échanger sur la problématique de la prise en charge. Je tiens à particulièrement remercier le Dr. Laurent Derex pour ses nombreux échanges, son intérêt pour la géographie de la santé et le temps consacré à mon travail. Je tiens également à remercier le Dr. Gilles Bagou qui m'a permis d'accéder aux données du SAMU 69 et a pris du temps pour m'expliquer les rouages de la régulation. Je tiens à remercier le SDMIS, et en particulier le Colonel Chabert pour avoir permis cette collaboration et la mise en place de travaux futurs. Mais également Julien Fouques, interlocuteur privilégié au SDMIS, qui m'a permis d'accéder aux données, de faire avancer nos réflexions et a soutenu ce travail de recherche. Je remercie également le Dr. Abdeslam Redjaline pour notre collaboration sur les données de l'ORU et pour me faire confiance dans notre collaboration future.

J'ai également une pensée pour tous ceux avec qui j'ai pu travailler durant ces trois années, que ce soit sur l'AVC ou d'autres pathologies. A ce titre, je remercie Valérie Chamouard et Vincent Leroy pour les moments partagés, même s'il y a eu quelques déceptions, je retiens le plaisir de nos échanges, la relation de confiance que nous avons construite. J'espère d'ailleurs que notre article n'est que le début d'une série ! Je tiens également à chaleureusement remercier l'équipe des Tilleuls du pôle de santé publique des HCL, je vous remercie pour tout le travail réalisé sur la cohorte STROKE 69, sans lequel ma

thèse aurait été incomplète. Je remercie tout particulièrement Anne Termoz : c'est bon, plus « d'extraction géo » à faire ! J'ai également une pensée pour Amine : « Guy »...

Merci à toute l'équipe de RESCUe-RESUVal-ROR. Tous ces lundis à vos côtés et tous les autres moments sont une dose de bonne humeur. Le réseau a la chance de bénéficier d'un cadre de travail agréable, mais ces bureaux ont surtout une âme de par ceux qui les occupent. Je remercie tout particulièrement Cathy, pour les fous-rires mais aussi ton soutien, et ta relecture. Merci également à Laurie pour nos nombreux échanges, sérieux ou moins sérieux « quadricolor » et pour partager ma passion des cocktails (avec modération évidemment).

Je tiens également à remercier les membres du laboratoire HESPER, et notamment ceux qui font « partie des murs ». Au-delà d'un lieu de travail cela m'a permis de faire de très belles rencontres. A ce titre, je remercie particulièrement Emilie, Jeffrey, Camille, Laetitia, Julie et Marie sans qui certaines journées n'auraient pas été les mêmes. Merci pour tous ces moments partagés au labo, mais surtout en-dehors. HESPER m'a également permis de rencontrer une très belle personne : Claire. La moitié du duo. Nous avons partagé notre bureau pendant ces trois années, et bien plus. Je ne peux pas résumer tous les moments partagés en quelques lignes, ce que je retiendrai c'est, quelques fois de la peine, des doutes, du stress, mais surtout de la joie et la naissance d'une amitié sincère et pérenne : Lili & Cathou !

Merci à mes amis de m'avoir accompagnée tout au long de ce doctorat. Les géographes, qui me supportent depuis le tout début : Aurélie, Mathieu et Guillaume. Mais aussi celles qui ont su être là avant cette thèse, quand j'en avais le plus besoin. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait, pour votre soutien sans faille et pour toutes vos attentions qui m'ont rendue les moments moins pénibles. Alors Désita, Marina, Magali, Marion, Anne-Laure, Pauline, merci d'être toujours à mes côtés depuis toutes ces années.

Enfin, je remercie ma famille. Mes parents pour leur amour et leur soutien. Mon Papou et ma Nana, une petite fille ne peut rêver mieux, que de souvenirs... Ces dernières lignes te reviennent, celui qui m'accompagne au quotidien, qui me soutient, me fait avancer et croire en moi. Je ne suis certainement pas facile tous les jours, alors merci pour tout.

# Résumé

## **Approche géographique de l'Accident Vasculaire Cérébral, accessibilité et analyse spatiale : application à la région Rhône-Alpes**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie soudaine et brutale, pouvant entraîner de graves séquelles. L'atteinte des grandes fonctions neurologiques provoquée par un AVC explique ces lourdes séquelles. Sur le long terme, un handicap de nature et de sévérité très variées persiste fréquemment, qui s'accompagne en outre souvent de syndromes dépressifs importants ainsi que de troubles émotionnels et parfois comportementaux. En France, l'AVC représente la troisième cause de décès chez les hommes (13 003 décès) et la première chez les femmes (18 343 décès) en 2013. Le parcours de santé des patients victimes d'AVC se compose de plusieurs séquences : la phase préhospitalière, avec un enjeu de transfert urgent vers une unité neurovasculaire (UNV), puis l'hospitalisation en aiguë, avec la prise en charge thérapeutique en urgence et, enfin, le retour à domicile. Durant la phase préhospitalière, la notion d'urgence est essentielle : plus vite le patient est traité et plus il a de chances de réduire le risque de séquelles lourdes. En effet, une victime perd 2 millions de neurones chaque minute à la phase aiguë de l'AVC. Deux traitements, dans certains cas complémentaires, existent : la thrombolyse et la thrombectomie. Ils sont réalisés dans les structures de référence de traitement, les UNV.

Les territoires ne sont pas égaux face à la prise en charge de l'AVC, que ce soit en termes d'accessibilité, mais également de répartition spatiale des occurrences d'AVC. La géographie de la santé est ainsi une discipline essentielle pour répondre à ces problématiques. Les outils de la géographie permettent notamment de cibler les populations à risque de retard, mais également à risque de survenue plus élevé. Ce travail de recherche poursuit ainsi différents objectifs complémentaires. En premier lieu, ce travail a pour but de décrire l'accessibilité au traitement du patient, quel que soit son lieu de prise en charge, depuis le moment où il appelle le SAMU centre 15, en fonction des vecteurs de prise en charge (SAMU, sapeurs-pompiers), des conditions de circulations et de la stratégie thérapeutique. Ainsi, les

populations à risque de retard de prise en charge, et possiblement de non accès au traitement, sont identifiées. En outre, le second objectif est de décrire la répartition spatiale des occurrences d'AVC et caractériser les modèles de distribution spatiale d'AVC. Cette répartition est ensuite analysée à l'aide de différentes variables territoriales (socio-économiques, structurelles, environnementales) afin de comprendre les causes de la sur-représentation des AVC en certains endroits. Afin de mener une caractérisation globale des causes explicatives de survenue de l'AVC, des analyses sur une série chronologique ont également été menées afin de savoir, notamment, si un type de temps à risque de survenue d'AVC existe. Les analyses menées tout au long de ce travail se sont appuyées sur les données du registre des AVC thrombolysés du Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône (RESUVal), ainsi que sur les données de la cohorte STROKE 69 dans le Rhône. Par ailleurs, l'évaluation de l'accessibilité dans le département a pu bénéficier de l'exploitation de la base de données du SDMIS.

Ce travail se veut très opérationnel, permettant de proposer des axes pour améliorer territorialement la prise en charge de l'AVC : en termes d'organisation et de répartition des structures pouvant traiter les patients, mais également de politiques publiques permettant de sensibiliser les populations à risque de survenue d'un AVC.

Mots clés : accident vasculaire cérébral, accessibilité, traitement, distribution spatiale, géographie, prise en charge, prévention

Spécialité de doctorat : Epidémiologie, Santé publique, Recherche sur les services de santé

Discipline : Géographie de la santé

Intitulé et adresse de l'U.F.R. ou du Laboratoire :

EA 7425 HESPER -Health Services and Performance Research

Université Claude Bernard Lyon 1

Domaine Rockefeller – 2ème étage (aile CD)

8, avenue Rockefeller – 69373 Lyon 8

# Abstract

## **Geographical approach of stroke, accessibility and spatial analysis: application to the Rhône-Alpes region**

Stroke is a sudden and brutal pathology that can lead to serious sequelae. The damage to major neurological functions caused by stroke explains these severe sequelae. In the long term, a disability of very varied nature and severity most often persists, often accompanied by significant depressive syndromes and emotional and sometimes behavioural disorders. In France, stroke is the third leading cause of death among men (13,003 deaths) and the first among women (18,343 deaths) in 2013. The management of stroke patients consists of several sequences: the pre-hospital phase, with an urgent need for transfer to a stroke unit (UNV), then acute hospitalization, with emergency therapeutic management and, finally, direct return home. During the pre-hospital phase, the notion of urgency is essential: the sooner the patient is treated, the more likely he is to reduce the risk of serious sequelae. Indeed, a victim loses 2 million neurons every minute during the acute phase of stroke. Two treatments, which may be complementary, exist: thrombolysis and thrombectomy. They are carried out in the treatment reference structures, the stroke unit (UNV).

Areas are not equal in terms of stroke management, either in terms of accessibility or in terms of the spatial distribution of stroke occurrences. The geography of health is thus an essential discipline to address these issues. Geographic tools allow to target populations at risk of delay, but also at higher risk of occurrence. This research work thus pursues different complementary objectives. First, this work aims to describe the patient's accessibility to treatment, regardless of where he is treated, from the moment he calls the *SAMU centre 15*, depending on the type of vectors of care (SAMU, fire brigade), traffic conditions and therapeutic strategy. In this way, populations at risk of delayed care, and possibly lack of access to treatment, can be identified. In addition, the second objective is to describe the spatial distribution of stroke occurrences and characterize models of spatial distribution of stroke. This distribution is then analyzed using different territorial variables (socio-economic,

facilities, environmental) to understand the causes of the over-representation of stroke in some areas. In order to conduct a global characterization of the explanatory causes of stroke occurrence, time series analyses were also conducted to determine, among other things, whether a type of time at risk of stroke exists. The analyses conducted throughout this work were based on data from the thrombolytic stroke registry of a French emergency network called *Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône* (RESUVal), as well as data from the STROKE 69 cohort in the Rhone. In addition, the evaluation of accessibility in the department was able to benefit from the use of the SDMIS database.

This work is intended to be very operational, making it possible to propose ways to improve stroke management in the region: in terms of the organization and distribution of structures that can treat patients, but also in terms of public policies to raise awareness among populations at risk of having a stroke.

Key words: stroke, accessibility, treatment, spatial distribution, geography, care, prevention

PhD specialty: Epidemiology, Public Health, Health Services Research

Discipline : Health geography

Intitulé et adresse de l'U.F.R. ou du Laboratoire :

EA 7425 HESPER -Health Services and Performance Research

Université Claude Bernard Lyon 1

Domaine Rockefeller – 2ème étage (aile CD)

8, avenue Rockefeller – 69373 Lyon 8

# Sommaire

Remerciements .....	5
Résumé.....	7
Abstract .....	9
Liste des abréviations.....	15
Introduction générale.....	19
Cadre thématique.....	19
Objectifs, partenariats et structuration de la thèse .....	21
Partie 1. L'accident vasculaire cérébral : une pathologie à fort enjeu de santé publique .....	25
Chapitre 1. La géographie de la santé appliquée à l'épidémiologie : prise en compte des déterminants de la santé d'un espace donné .....	27
1. L'épidémiologie : préalable indispensable de Santé publique.....	27
2. La géographie de la santé .....	34
Chapitre 2. L'Accident vasculaire cérébral : une pathologie impactante à l'échelle individuelle et territoriale.....	53
1. Qu'est-ce qu'un AVC ? .....	53
2. Epidémiologie de l'AVC : un phénomène de grande échelle .....	75
3. La prise en charge de l'AVC en France.....	87
4. La prise en charge de l'AVC en région Auvergne Rhône-Alpes .....	127
Partie 2. L'accessibilité : une mesure nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients et la localisation des ressources.....	161
Chapitre 1. Mesure et modélisation de l'accessibilité spatiale .....	163

1. Comment définir la notion d'accessibilité ? .....	163
2. L'accès au traitement pour les patients victimes d'un AVC dans le Rhône .....	173
Chapitre 2. Etat des lieux de l'accessibilité potentielle et efficience des modèles dans le Rhône.....	205
1. Une couverture spatiale relativement efficace mais des zones à risque de retard de prise en charge.....	205
2. L'efficacité des modèles théoriques par rapport aux données réelles mesurées ..	214
Chapitre 3. La mesure de l'accessibilité comme outil de santé publique .....	223
1. Quels leviers pour améliorer l'accès à la thrombectomie ?.....	223
2. Une différence de 6 minutes entre modèles théoriques et données réelles.....	230
Partie 3. L'accident vasculaire cérébral : existe-t-il des logiques de répartition spatio-temporelles ?.....	245
Chapitre 1. Incidence spatiale des AVC en région Rhône-Alpes : distribution et facteurs explicatifs.....	247
1. Caractériser la répartition spatiale des AVC.....	247
2. Expliquer la répartition spatiale des AVC .....	262
3. Expliquer la répartition temporelle des AVC.....	298
Chapitre 2. La distribution des AVC en région Rhône-Alpes : quels facteurs pour expliquer la sur-incidence ?.....	311
1. Caractériser la répartition spatiale des AVC : existe-t-il des clusters ?.....	311
2. Expliquer la répartition spatiale des AVC : quels facteurs influencent la survenue d'AVC ?.....	331
3. Expliquer la répartition temporelle des AVC : quel est l'impact de la pollution et du climat ?.....	343
Chapitre 3. Identifier les zones et les périodes de sur-incidence d'AVC pour adapter la prise en charge .....	351

1. Caractériser la répartition spatiale des AVC : étape essentielle d'identification de logiques de distributions géographiques.....	351
2. Expliquer la répartition spatiale des AVC : la difficulté de mesurer l'impact des inégalités de santé sur le risque de survenue.....	355
3. Expliquer la répartition temporelle des AVC : une sur-incidence liée à des épisodes exceptionnels ? .....	360
Conclusion générale .....	367
Bibliographie .....	371
Table des figures.....	395
Table des tableaux.....	405
Table des annexes .....	407
Table des matières .....	443



# Liste des abréviations

2SFCA : Two-Step Floating Catchment Area

ACP : Analyse en Composante Principale

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APL : Accessibilité Potentielle Localisée

ARA : Auvergne Rhône-Alpes

ARC : Attachée de Recherche Clinique

ASA : American Stroke Association

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

BALISES : Base Locale d'Informations Statistiques en Santé

CES : Centre d'examen de santé

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPSS : Cincinnati Prehospital Stroke Scale

CRF : Case Report Form

CRRA : Centre de réception et de régulation des appels

CTA-CODIS : Centre de Traitement de l'Alerte – Centre Opérationnel Départemental d'Incendie et de Secours

DALYs : Disability-adjusted life-years

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques

DSC : Débit Sanguin Cérébral

EDI : European Deprivation Index

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMS : Emergency Medical Service

EPICES : Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé

FAST : Face Arm Speech Time

FEDORU : Fédération des Observatoires Régionaux des Urgences

FINESS : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux

FIR : Fonds d'Intervention Régional

Fnors : Fédération nationale des observatoires régionaux de santé

GBD : Global Burden Disease

GLM : Generalized Linear Models

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HIC : Hémorragies Intracérébrales

HTA : Hypertension Artérielle

IAO : Infirmière d'Accueil et d'Orientation

IC : Infarctus Cérébraux

IGN : Institut national de l'information géographique et forestière

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRDES : Institut de recherche et documentation en économie de la santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : Inégalités Sociales de Santé

LAPSS : Los Angeles Prehospital Stroke Scale

LAMS : Los Angeles Motor Scale

MAPE : Mean Absolute Percentage Error

MCE : Moyenne des Carrés des Erreurs

MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NRI : Neuroradiologie Interventionnelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

ORS : Observatoire Régional de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRADO : Programme de Retour à Domicile

RACE : Rapid Arterial Occlusion Evaluation

RAMU : Réseau Auvergnat de Médecine d'Urgence

RENAU : Réseau Nord Alpin des Urgences

RESUVal : Réseau des urgences de la Vallée du Rhône

REULIAN : Réseau d'Urgences Ligérien Ardèche Nord

RMCE : Racine carrée de la Moyenne des Carrées des Erreurs

ROSIER : Recognition of Stroke in the Emergency Room

RPU : Résumé de Passages aux Urgences

RR : Risque Relatif

rtPa : Activateur tissulaire du Plasminogène

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SDIS : Service Départemental d'Incendie et de Secours

SDMIS : Service Départemental Métropolitain d'Incendie et de Secours

SIG : Système d'Information Géographique

SIR : Standardized Incidence Ratio

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SNDS : Système National des Données de Santé

SSR : Soins de Suite et de Rééducation

SSSM : Service de Santé et de Secours Médical

SU : Service d'Urgence

THS : Traitement hormonal substitutif

TIIH : Transport Infirmier Inter Hospitalier

TM : Thrombectomie mécanique

UMH : Unité Mobile Hospitalière

UNV : Unité Neurovasculaire

USINV : Unité de Soins Intensifs Neurovasculaire

VAN : Stroke Vision, Aphasia, Neglect Assessment

VIF : Variance Inflation Factor

VSAV : Véhicule de Secours et d'Aide aux Victimes

# Introduction générale

## Cadre thématique

Au cours des siècles, les disciplines de la santé, et la médecine en particulier, ont connues de grandes évolutions avec l'amélioration des pratiques et des connaissances, notamment cliniques, des pathologies. Ces évolutions ont permis le développement des différentes spécialités de la médecine et ainsi des structures de soins. Avec le temps, c'est un maillage territorial de la santé qui s'est développé et une organisation du système de soins qui s'est structurée en réseau. En effet, les différentes structures de soins sont organisées sur le territoire selon un schéma de hiérarchisation (1) : de l'hôpital de proximité au centre hospitalier universitaire disposant de nombreux praticiens de différentes disciplines et spécialités médicales et d'équipements de pointe. L'organisation territoriale suit la logique suivante : plus la zone est urbanisée et plus le centre hospitalier sera de taille importante, avec une grande offre de praticiens. En effet, dans le territoire français la ville occupe une fonction sanitaire essentielle : la carte hospitalière se calque sur la carte urbaine (1). Dans certains cas, c'est même cette fonction sanitaire qui est à l'origine de la ville : le thermalisme, la thalassothérapie par exemple, ou dans des cas plus anciens les sanatoriums. Les effets salutaires des caractéristiques du territoire sur la santé ont permis de développer des villes en lien avec l'exploitation des bienfaits de la zone géographique. Toutefois, cette forme de fonction sanitaire liée aux effets salutaires est moins vraie de nos jours. En effet, la structuration du territoire en fonction du niveau d'urbanisation et du niveau de spécialité des structures de soins est plus que jamais un phénomène intéressant lorsqu'il s'agit de comprendre l'organisation d'une filière car notre société devient de plus en plus urbaine (2).

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie dont le traitement et la prise en charge s'organisent autour de structures de soins de référence, hautement spécialisées : les unités neurovasculaires (UNV). De ce fait, leur organisation dans l'espace répond à ce phénomène de localisation en fonction du degré d'urbanisation. Les UNV ne sont présentes que dans les zones géographiques avec un centre hospitalier disposant d'une structure suffisamment robuste pour supporter la prise en charge des patients victimes d'un AVC, c'est-à-dire de ville de taille relativement importante (supérieure à 30 000 habitants). Cela explique

que le nombre d'UNV sur le territoire français soit assez faible (144 structures) avec des disparités régionalement marquées. La répartition des UNV sur le territoire s'accompagne d'un enjeu thérapeutique. A l'image de l'arrêt cardiaque il y a une dizaine d'années, une prise de conscience collective permet d'améliorer la prise en charge de l'AVC afin d'aller le plus vite possible pour accéder au traitement le plus tôt possible après l'apparition des symptômes. Cette prise de conscience est d'autant plus importante que les traitements de l'AVC, notamment de l'AVC ischémique, connaissent des évolutions significatives ces dernières années avec le développement de la thrombolyse, puis de la thrombectomie. Un maillage important d'UNV et une structuration de la filière de prise en charge préhospitalière sont essentiels pour améliorer l'accès au traitement.

L'AVC est une problématique sanitaire contemporaine. En effet, du fait de la transition démographique, la population des pays dits développés est vieillissante, augmentant la prévalence de l'AVC. En France, l'AVC représente la troisième cause de décès chez les hommes (13 003 décès) et la première chez les femmes (18 343 décès) en 2013 (3), avec 150 000 nouveaux cas chaque année. Ces nouveaux cas et les lourdes séquelles que les patients peuvent garder (altération de la motricité, la sensibilité, le langage, la vision, la mémoire et les fonctions exécutives (planification, anticipation, gestion de l'activité quotidienne)) (4), font de la pathologie un enjeu de santé publique majeur. L'AVC représente ainsi un poids économique et sanitaire très lourd pour notre société. Le rapport Fery-Lemonnier (5) estime les dépenses sanitaires et médico-sociales annuelles liées à l'AVC en France à 8,4 milliards d'euros.

Ce travail de recherche va s'intéresser aux phases en amont du traitement. Comme cela vient d'être présenté, les évolutions actuelles des connaissances cliniques portant sur l'AVC impactent directement les réflexions sur la prévention et la prise en charge des patients. L'influence du territoire, les disparités géographiques et à travers cela les disparités socio-économiques peuvent avoir un impact sur le risque de survenue d'AVC chez les populations. Le lien entre le territoire et la pathologie va être étudié tout au long de ce travail de recherche.

## Objectifs, partenariats et structuration de la thèse

Ce travail de recherche a fait l'objet d'une convention Cifre avec le Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône (RESUVal). Le réseau assure la gestion de registres portant sur différentes pathologies et notamment l'AVC. Ces registres permettent d'étudier les pratiques. A travers les études du réseau, les formations proposées sur différentes pathologies, le réseau fédère des médecins et neurologues autour de recommandations pour optimiser la prise en charge et ainsi promouvoir un accès universel au traitement peu importe le lieu de la prise en charge. Ce travail de recherche trouve toute son utilité dans l'exploitation des données du registre des AVC thrombolysés, mis en place dès 2010. Ainsi, notre étude a pu bénéficier de l'expertise et de l'expérience du réseau acquises depuis de nombreuses années, et notamment sur les évolutions récentes dans la prise en charge de l'AVC. En outre, le découpage territorial du réseau est très intéressant. En effet, les communes de l'aire d'inclusion des patients du réseau sont à cheval sur plusieurs départements, suivant la morphologie de la vallée du Rhône, avec comme limite méridionale la limite administrative sud des départements de la Drôme et de l'Ardèche et au nord la limite administrative du nord du département de l'Ain. Le découpage géographique particulier de ce réseau a également été très intéressant à étudier car les typologies de territoires qui le composent sont diverses : zones très urbanisées, semi-rurales, rurales, plaines, zones montagneuses, etc. Cette variété de territoires implique des enjeux et contextes différents pour la prise en charge des patients dont il a fallu tenir compte.

Durant la période de déroulement de ce doctorat, la cohorte STROKE 69 était mise en place et les données issues de l'inclusion des patients ont pu être traitées. Cette cohorte a permis d'étudier les AVC à l'échelle d'un département complet : le Rhône. Tous les patients avec AVC et AIT, ayant accédé ou non à un traitement, ont été inclus sur une période de 14 mois. Les critères d'inclusion de cette cohorte, son territoire et sa période d'étude permettent d'apporter une réflexion complémentaire à notre analyse de celle de l'étude des AVC thrombolysés de RESUVal. Par ailleurs, ce doctorat a bénéficié d'une collaboration mise en place avec le Service Départemental Métropolitain d'Incendie et de Secours (SDMIS), nous donnant accès aux données d'interventions de ce dernier. Ce partenariat a été essentiel car les sapeurs-pompiers du Rhône prennent majoritairement en charge les patients victimes

d'AVC et leur expérience est essentielle dans les réflexions menées sur la modélisation de la prise en charge.

Ce travail de recherche est également le fruit d'une réflexion partagée et pluridisciplinaire entre géographes, épidémiologistes, urgentistes, neurologues et sapeurs-pompier. Il s'inscrit dans une volonté des acteurs locaux de mener une étude conjointe permettant d'apporter une vision plus globale qu'à l'ordinaire dans laquelle les disciplines ne se confrontent pas toujours les unes aux autres, au risque de sous-étudier certaines facettes de la prise en charge et de la maladie en général. Ainsi, cette thèse a également pour objectif de démontrer l'apport du géographe, et plus particulièrement du géographe de la santé sur les réflexions sanitaires. Il faut bien comprendre que le géographe de la santé n'est pas un « prestataire de cartographie » mais bien qu'il considère « l'espace comme une distribution spatiale des facteurs de risque avec les méthodes de la discipline, notamment statistiques : définition critique des découpages spatiaux adoptés, tendances, corrélations et autocorrélations spatiales, etc. » (6). La géographie de la santé est parfois comparée à l'épidémiologie spatiale. Il serait de mauvaise foi de ne pas reconnaître que certaines méthodes statistiques sont communes aux deux disciplines. Cependant, le géographe de la santé apporte plus d'intérêt à l'étude et à l'explication des logiques de distribution spatiale et d'organisation de l'espace.

L'objectif de cette recherche est de comprendre les mécanismes liés à la prise en charge de l'AVC, aussi bien en termes d'accès au traitement qu'en termes de répartition spatiale de la pathologie. Les outils et méthodes de la géographie ont été utilisés afin d'étudier la dimension territoriale de la pathologie en région Rhône-Alpes, jusqu'alors peu explorée. Ce travail a pour objectif de caractériser le territoire en fonction des temps d'accès au traitement, c'est-à-dire identifier où il y a plus d'AVC et comprendre pourquoi ces AVC surviennent. Il faut organiser la prise en charge en fonction des temps d'accès mais également en fonction des zones dans lesquelles le volume de population à prendre en charge peut être considéré comme plus important. *In fine*, répondre à ces différents questionnements, permettra de proposer des améliorations qui se veulent très opérationnelles pour la prise en charge en optimisant les déplacements et en dressant un panorama des zones sur-représentées, mais également de formuler des propositions pour la prévention des AVC en identifiant les facteurs à l'origine de cette sur-représentation.

Ainsi, la première partie de ce manuscrit aura pour objectif de présenter le contexte de notre étude. Dans un premier temps, un chapitre portera sur l'épistémologie de l'épidémiologie et de la géographie de la santé, permettant de comprendre la complémentarité des deux disciplines et l'intérêt qu'elles ont à travailler ensemble. Un second chapitre permettra de comprendre le processus clinique de survenue de l'AVC, pourquoi sa prise en charge doit être efficace et comment elle s'organise actuellement, aussi bien au niveau national que local. Les caractéristiques morphologiques et démographiques de la région Rhône-Alpes seront d'ailleurs présentées dans ce second chapitre afin de décrire notre territoire d'étude.

Une fois les contextes liés à l'approche disciplinaire, à la pathologie et au territoire présentés, une seconde partie aura pour objectif de développer une méthode permettant de mesurer l'accès théorique potentiel au traitement de l'AVC dans le Rhône. Dans un premier chapitre, les concepts liés à l'accessibilité, les objectifs et les méthodes utilisées dans nos études seront décrits. Les chapitres suivants permettront de présenter les résultats de ces études et de les discuter, notamment dans le but d'évaluer l'efficacité des méthodes de mesure de l'accessibilité au traitement développées, des atouts, des limites et des perspectives pour ce travail.

Enfin, une dernière partie s'attachera à identifier les zones à risque de sur-incidence d'AVC dans nos territoires d'études. Un premier chapitre aura pour objectif de présenter les bases de données traitées, les méthodes permettant de caractériser la répartition spatiale et de l'expliquer, ainsi que les méthodes permettant d'étudier la répartition temporelle des AVC. Un second chapitre présentera les résultats de ces analyses, tandis qu'un dernier discutera de ces résultats, des atouts et des faiblesses de ce travail de caractérisation spatiale des AVC et des poursuites envisagées pour ces études.



# Partie 1. L'accident vasculaire cérébral : une pathologie à fort enjeu de santé publique



# Chapitre 1. La géographie de la santé appliquée à l'épidémiologie : prise en compte des déterminants de la santé d'un espace donné

## 1. L'épidémiologie : préalable indispensable de Santé publique

La santé, selon sa définition la plus connue, correspond à « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (7). Cette définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la référence quand il s'agit de définir la santé et fait acte depuis 1946 et son adoption lors de la Conférence internationale sur la Santé (New York, 19 juin - 22 juillet 1946). La discipline de Santé publique a pour objectif d'assurer cet état de complétude notamment en assurant l'égalité de la santé. Pour cela, la Santé publique a, entre autres, pour objectif de réduire les disparités sanitaires entre aires géographiques (de l'échelle locale à l'échelle internationale), mais également entre catégories socio-professionnelles. L'épidémiologie représente un des piliers nécessaires pour atteindre les objectifs de la Santé publique.

### 1.1. Une brève histoire de l'épidémiologie

- *Essor de l'épidémiologie : une discipline aux racines modernes*

D'un point de vue terminologique, l'épidémiologie est une discipline médicale étudiant les maladies infectieuses. Cette approche est vraie quand on s'intéresse à l'essor de l'épidémiologie et ce qui lui a permis de se développer. Cependant, aujourd'hui l'épidémiologie ne s'intéresse plus seulement aux maladies infectieuses mais à tous types de maladies (8).

Les fondements de l'épidémiologie se retrouvent dans une continuité historique remontant jusqu'à l'Antiquité grecque, puis le Moyen-Age et l'Epoque Moderne (9). Toutefois, c'est seulement à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle que l'essor de l'épidémiologie a eu lieu. Ce développement

de la discipline est notamment dû au contexte anglais du XIX<sup>ème</sup> dans lequel les épidémies et maladies infectieuses étaient un réel fléau. C'est dans ce contexte qu'en 1850 la *London Epidemiologic Society* a été créée (8). Grâce aux méthodes mathématiques et statistiques (bases de la démographie statistiques par William Petty, puis calcul des probabilités par Laplace), l'épidémiologie a ainsi permis d'augmenter les connaissances, de façon précise, sur les maladies (9). Ainsi, c'est la fréquence, l'identification des causes et des facteurs de risques qui ont pu être reconnus grâce à la discipline. Au cours de l'histoire, l'épidémiologie a permis d'apporter progressivement un ensemble cohérent de concepts et méthodes essentiels pour améliorer la santé humaine, en identifiant notamment les déterminants de santé. Ces différentes évolution et apports dans la discipline ont ainsi permis de déterminer deux principes fondamentaux de l'épidémiologie (8):

- L'approche populationnelle : l'ensemble du groupe est vu telle une seule population et chaque population a sa propre individualité
- La comparaison de groupes : permet de comparer ce qui s'est passé dans un groupe exposé par rapport à un groupe non exposé

L'épidémiologie repose sur de solides approches méthodologiques, notamment statistiques ayant permis l'essor et la pérennisation de la discipline. De par son développement relativement récent, l'épidémiologie a progressivement évolué. Une évolution majeure et récente de la discipline est ainsi due à l'étude de Framingham.

- *Etude de Framingham : enquête fondatrice dans l'évolution moderne de l'épidémiologie*

Cette étude s'insère dans le champ de l'étude populationnelle. Les études populationnelles se sont développées afin de permettre une analyse étiologique dans un contexte de pays développés en pleine transition épidémiologique, c'est-à-dire le passage des maladies infectieuses aux maladies chroniques (cancers et cardiovasculaires notamment). Les études populationnelles sont de deux types principaux : les études cas témoins et les études de cohorte.

L'enquête de Framingham est considérée, à juste titre ou non, comme l'étude pionnière d'étude de cohorte (10). Même si son caractère fondateur est remis en cause, notamment par

la découverte d'études de cohorte rétrospectives antécédentes en Allemagne et aux Etats-Unis (11), cette étude est considérée comme le paradigme de l'étude de cohorte (10).

L'enquête de Framingham porte sur les maladies coronariennes (5209 personnes incluses), commencée en 1947 dans la ville du même nom près de Boston. A cette époque, les maladies coronariennes étaient un réel fléau, un problème majeur de santé publique, notamment aux Etats-Unis. En 1950, un peu plus de 40% des décès étaient de cause coronarienne (12). Tout en permettant d'écarter l'explication avancée jusqu'alors selon laquelle les maladies coronariennes étaient des maladies dégénératives dues au vieillissement, les recherches cliniques menées à l'époque avaient des difficultés à expliquer les liens entre alimentation, cholestérol, athérosclérose et maladies coronariennes. De plus, les maladies coronariennes sont de nature silencieuse et progressive. Ainsi, du fait de la forte incidence de ces maladies, de l'étiologie complexe et de leur caractère progressive, l'étude de cohorte était la manière la plus appropriée d'étudier et d'expliquer la maladie. Le succès de l'étude de Framingham s'explique ainsi.

Outre le développement même des principes d'une cohorte (population source, principe de recrutement, suivi et participation de la population), cette étude est novatrice dans le développement de « l'approche facteurs de risque » (13). En effet, cette enquête a vu l'adaptation de modèles mathématiques multivariés à l'analyse de données épidémiologiques. Avant cette étude, pour analyser l'association entre une variable d'exposition et une maladie, la méthode utilisée reposait sur la « classification des personnes en autant de sous-groupes que de variables d'exposition étudiées et un calcul du taux d'incidence pour chacun de ces sous-groupes » (10), appelée méthode classificatoire. Trois principales limites rendaient l'identification des facteurs de risque et l'analyse de corrélation compliquées dans une méthode classificatoire :

- les variables quantitatives devaient être transformées en variables qualitatives ;
- le mode de représentation en tableau ne permet pas d'obtenir des informations quantitatives sur la manière dont les effets des variables se combinent dans les risques de la maladie ;
- au-delà de trois variables les tableaux deviennent trop complexes à analyser et réaliser.

Ainsi, les variables peuvent être qualifiées de facteur de risque à partir des analyses quantitatives de la corrélation multiple développées et menées dans le cadre de cette étude de Framingham. Dans un premier temps, les modèles statistiques multivariés avaient pour but principal de « simplifier et faciliter l'analyse de corrélation » (10). À terme, ces modèles seront utilisés pour prédire le risque individuel. Les développements, notamment méthodologiques, en épidémiologie sont relativement récents, cependant l'intérêt de la discipline en Santé publique est essentiel.

## 1.2. Une approche populationnelle

### 1.2.1. Description

- *Définition générale*

« L'épidémiologie [...] est le préalable indispensable à la démarche de Santé publique ; elle est à celle-ci ce que le diagnostic est à la clinique » d'après Lévy et al (14) (p.32). Comme définie dans le paragraphe précédent, l'épidémiologie correspond à l'étude de la distribution des maladies, des états de santé et de leurs facteurs explicatifs. Pour répondre à cette fonction, l'épidémiologie analyse :

- la répartition des maladies au sein des populations : épidémiologie descriptive ;
- les causes et facteurs de maladies : épidémiologie étiologique ;
- les interventions à travers leur évaluation : épidémiologie évaluative.

Pour atteindre ces 3 objectifs, le champ de l'épidémiologie est logiquement vaste. Toutefois, l'épidémiologie permet de décrire et d'expliquer les maladies afin de trouver des méthodes d'intervention efficaces. De ce fait, sans épidémiologie, les décisions prises en Santé publique sont complexes voire impossibles.

- *Indicateurs de santé*

Les indicateurs de santé permettent de mesurer l'état de santé et d'étudier la distribution des maladies. Ils sont essentiels en épidémiologie pour la comparaison des populations. Ces indicateurs peuvent être de deux grands types : directs ou indirects.

Les indicateurs directs mesurent l'état de santé de la population directement. Ces indicateurs sont divisés en trois catégories générales :

- Indicateurs démographiques :
    - espérance de vie : nombre moyen d'années de vie (à la naissance) ou restant à vivre (à un âge donné),
    - pyramide des âges : représente l'évolution de la population selon l'âge et le sexe (Figure 1),
    - fécondité : rapport entre le nombre de naissances et le nombre de femmes en âge de procréer sur une année,
    - natalité : rapport entre le nombre de naissances et la population sur une année
- ;

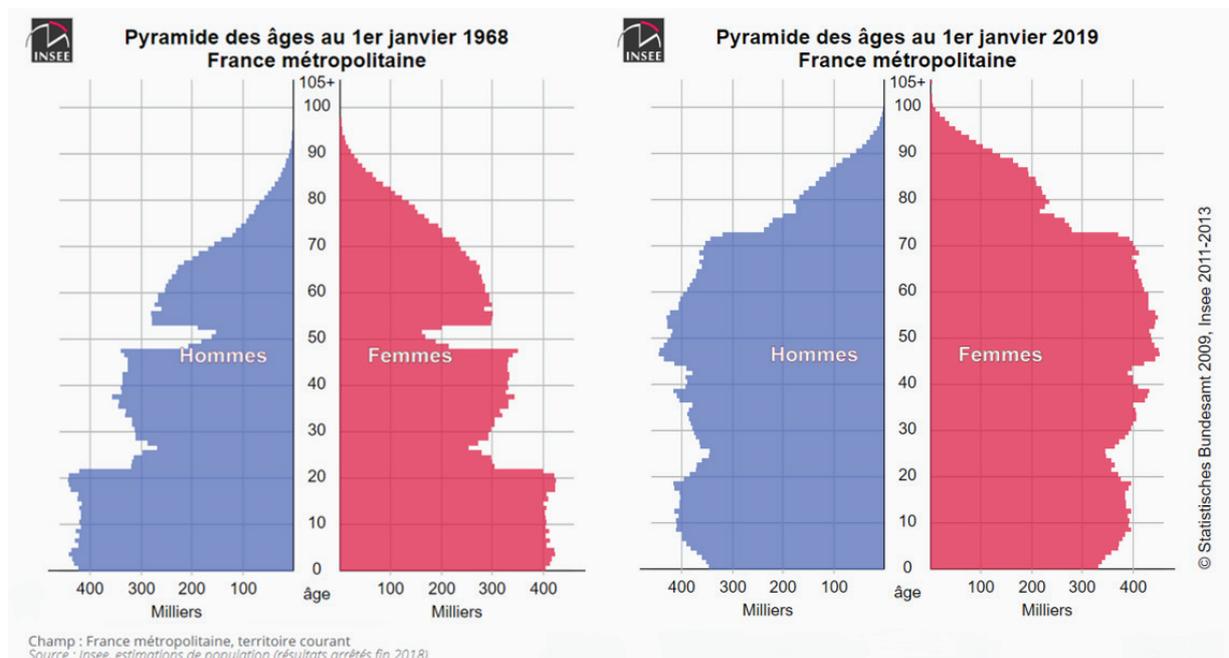


Figure 1 : Répartition de la population au 1er janvier 1968 (gauche) et 1er janvier 2019 (droite). La brèche visible sur la pyramide de gauche pour les personnes entre 48 et 52 ans correspond aux personnes nées pendant la Première Guerre Mondiale (source : INSEE, 2018)

- Indicateurs de mortalité :
  - taux brut de mortalité,
  - taux de létalité : décès pour une maladie,

- taux de mortalité spécifiques : certains groupes ou certaines causes,
- taux proportionnel de mortalité : décès pour une maladie pour une année par rapport à tous les décès,
- taux standardisés : sur l'âge, le sexe ou le niveau socio-économique ;
- Indicateurs de morbidité :
  - incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie sur une période, rapportés à la population au milieu de cette période,
  - prévalence : nombre de nouveaux cas d'une maladie à un moment donné, rapportés à la population à ce moment.

Les indicateurs indirects, quant à eux, ne renvoient pas directement à l'état de santé :

- Indicateurs de conditions de vie : alcoolisation, alimentation, activité physique, etc.
- Indicateurs de moyens : financiers (pauvreté), humains (démographie médicale), équipement (nombre d'établissements pour 1000 habitants)
- Indicateurs de consommation de ressources médicales

A l'aide de ces différents types d'indicateurs, l'épidémiologie peut mettre en place des enquêtes permettant d'analyser les maladies et l'état de santé des personnes. Ainsi, il est possible de trouver des explications et d'identifier les facteurs de risque.

### **1.2.2. Conditions d'application des études épidémiologiques**

Les enquêtes menées en épidémiologie s'appuient sur trois grandes notions structurantes : la durée, la population et les objectifs de ces enquêtes (14). Selon les critères choisis auprès de ces notions, l'approche méthodologique peut être différente. Nous allons ici décrire les différents critères de sélection à l'intérieur de ces trois axes structurants et leurs implications méthodologiques.

En fonction de la durée d'enquête, les temps d'analyse de l'incidence ou de la prévalence d'une pathologie seront différents. En effet, les enquêtes peuvent être de trois ordres :

- Les enquêtes permanentes : enquêtes qui n'ont aucune limite de temps, indéfinies. Par exemple le nombre de naissances mesurées chaque année ;

- Les enquêtes transversales : enquêtes qui mesurent la prévalence, c'est-à-dire mesurer le nombre de cas d'une pathologie à un instant  $t$ . L'incidence est impossible à mesurer à l'aide de ce type d'enquête, et donc les facteurs de risque ne sont pas non plus mesurables ;
- Les enquêtes longitudinales : permettent au contraire des études transversales de mesurer l'incidence. Ces enquêtes s'appuient sur une cohorte étudiée à différentes périodes. Ces enquêtes permettent de décrire, d'évaluer et d'analyser l'étiologie d'une maladie. Cependant, du fait du suivi des patients dans le temps, ces enquêtes sont longues et coûteuses.

En fonction de la population étudiée par l'enquête. Les enquêtes se divisent en deux catégories :

- Les enquêtes exhaustives : toute la population est étudiée, aucun groupe n'est choisi.
- Les enquêtes par échantillonnage : un échantillon (groupe) est choisi dans la population générale. Dans cet échantillon, chaque individu de la population générale doit avoir une probabilité identique d'être inclus, ce qui relève du principe de représentativité. Afin d'être représentatif la technique du sondage est utilisée :
  - Sondage empirique : certaines variables (âge, sexe, revenus par exemple) sont prises en compte pour sélectionner les individus ;
  - Sondage aléatoire : il s'agit d'une randomisation des individus, ils sont tirés au sort ;
  - Sondage pseudo-aléatoire : quand aucune base de sondage n'existe (registre, liste électorale, etc.), un caractère commun aux individus est pris en compte, indépendamment de la maladie étudiée.

En fonction des objectifs d'évaluation, les enquêtes peuvent être de trois types. Selon le type sélectionné, l'enquête sera plus ou moins facile à appliquer et mener :

- Les enquêtes descriptives : pour déterminer la fréquence d'une pathologie et ses variations spatio-temporelles. Ce type d'enquête permet une meilleure connaissance des besoins de la population. Elles peuvent représenter un premier pas avant les enquêtes étiologiques et sont souvent un bon moyen d'aide à la décision pour la planification sanitaire.

- Les enquêtes étiologiques : permettent de mettre en évidence les causes d'une maladie ou mettre en évidence les facteurs de risque de cette maladie. Ces enquêtes peuvent être :
  - Prospectives : la population est divisée en deux groupes d'individus. Les deux groupes sont exposés ou non à un facteur de risque, ce qui permet de regarder si une maladie apparaît ou non. Ces enquêtes sont souvent longues et coûteuses, cependant elle permette d'analyser l'incidence et les risques relatifs et attribuables.
  - Rétrospectives : deux groupes sont étudiés, l'un atteint d'une maladie et l'autre sain. Ces études permettent également de calculer le risque relatif et sont moins lourdes et coûteuses à mettre en place, cependant, le risque de biais est plus élevé et la constitution du groupe témoin peut être complexe.
- Les enquêtes d'intervention : mesurent l'effet d'actions anthropiques sur une pathologie et non les facteurs de risques jouant sur cette maladie.

L'épidémiologie est une discipline récente dont le champ d'application est vaste. De par sa nature, elle s'attache principalement à étudier les populations d'un point de vue temporel et selon des variables individuelles. La géographie de la santé est en ce sens une discipline complémentaire qui tend à réaliser une forme d'analyse spatiale tout en prenant en compte l'aspect, notamment social, des facteurs explicatifs.

## 2. La géographie de la santé

La géographie de la santé, également connue sous le terme plus ancien de géographie médicale, est « une science de conjonction, qui relève à la fois de la médecine et de la géographie » (15). La géographie de la santé analyse les facteurs géographiques, autrement dit « le déterminisme pathogène du lieu » (15). Ces facteurs géographiques peuvent être classés selon trois grands groupes aux interactions parfois complexes : les facteurs physiques (climat, hydrologie, relief), les facteurs biologiques (flore, faune, micro-organismes) et les facteurs sociaux (densité de population, revenus, niveau d'éducation, qualité de l'habitat, catégorie socio-professionnelle, desserte). Ainsi, la géographie de la santé peut également

être définie comme « l'analyse spatiale des disparités de santé des populations, de leurs comportements sanitaires et des facteurs de l'environnement qui concourent à expliquer ces inégalités » (16).

Les origines de la discipline sont anciennes, cependant son réel apport n'est connu et démontré que depuis une époque récente. De ce fait, la discipline est en plein essor comme le montre l'intérêt grandissant des disciplines médicales, et notamment l'épidémiologie, pour la géographie de la santé. En effet, les deux disciplines sont très complémentaires afin d'analyser les causes, mais également les conséquences sur la population des pathologies. C'est particulièrement vrai dans les pays développés et l'explication des maladies chroniques.

## 2.1. Le développement de la géographie de la santé au cours de l'histoire

A travers la géographie de la santé et son évolution historique, on comprend l'importance de l'endémicité et de la migration des maladies à cours de l'histoire et donc sa nécessaire analyse spatiale.

### 2.1.1. L'influence du milieu identifiée dès l'Antiquité

La première référence à l'effet de l'espace sur la santé est faite par Hippocrate dans son traité *Des airs, des eaux et des lieux* (faisant partie du *Corpus Hippocraticum*)<sup>1</sup>. Dans son traité, écrit à l'attention des médecins voyageurs confrontés à différents types d'environnements, parfois inconnus, Hippocrate étudie les « mouvements de l'air dans l'organisme humain et dans son entourage » (15). Les principes développés par Hippocrate dans ce traité sont relatifs à l'influence directe de l'environnement sur les pathologies et donc sur l'être humain et son état de santé.

---

<sup>1</sup> « Ainsi, lorsqu'un médecin arrive dans une ville dont il n'a pas encore l'expérience, il doit examiner sa position et ses rapports avec les vents et avec le lever du soleil ; car celle qui est exposée au nord, celle qui l'est au midi, celle qui l'est au levant, celle qui l'est au couchant, n'exercent pas la même influence. Il considérera très bien toutes ces choses, s'enquerra de la nature des eaux, saura si celles dont on fait usage sont marécageuses et molles, ou dures et sortant de l'intérieur des terres et de rochers, ou si elles sont salines et réfractaires. Il examinera si le sol est nu et sec, ou boisé et humide ; s'il est enfoncé et brûlé par des chaleurs étouffantes, ou s'il est élevé et froid. Enfin il connaîtra le genre de vie auquel les habitants se plaisent davantage, et saura s'ils sont amis du vin, grands mangeurs et paresseux, ou s'ils sont amis de la fatigue et des exercices gymnastiques, mangeant beaucoup et buvant peu. » (17)

L'époque médiévale fut pauvre en réflexions sur cette approche. Il fallut attendre la Renaissance et les grandes découvertes géographiques pour voir avancer les pensées selon lesquelles le milieu est en lien direct avec les maladies. Paracelse par exemple (1493-1541) désignait les médecins selon le terme de cosmographe car ils étaient selon lui dans l'obligation de voyager et d'étudier les pathologies et leurs différences selon leur lieu de développement (15). Les grandes découvertes géographiques (découverte de l'Amérique, des Indes, époque des conquistadors) vont ainsi permettre cette analyse des pathologies en différents endroits du globe terrestre.

Au cours du XVII<sup>ème</sup> siècle la description des maladies et des différentes situations sanitaires en fonction du lieu vont connaître un tournant, notamment en Europe. Ce siècle marque ainsi le début de la topographie médicale. Nous pouvons noter que la première topographie médicale portant sur les pathologies régionales de la France est celle du Professeur Fuster (1801-1876) dans l'ouvrage au titre évocateur *Des maladies de la France dans leurs rapports avec les saisons* (1840).

Jusqu'au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, les influences telluriques et cosmiques sur une région sont la cause des maladies et l'épidémie était dépendante du « génie du lieu » c'est-à-dire l'ensemble des conditions géographiques et astrales (15). La théorie du « génie du lieu » était également appelée théorie de la « constitution locale des maladies ». Autrement dit, selon le lieu dans lequel une pathologie va se manifester, elle aura un caractère différent, tout en gardant des caractéristiques communes.

D'ailleurs, l'œuvre de topographie médicale la plus remarquable est l'étude de Ludwig Finke (1747-1837) sur la base de la théorie du génie du lieu, nommée *Essai d'une géographie générale médico-pratique* (1795). L'objectif de cette topographie est d'établir de façon systématique un descriptif médical de tous les espaces habités par l'homme. Finke est visionnaire dans le sens où il examine l'influence du milieu sur la santé et les mesures pouvant être proposées pour réduire cette influence. Cependant, cette étude est très descriptive et non explicative, les scientifiques de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle vont ainsi avoir pour ambition de comprendre et identifier les lois expliquant la distribution géographique des maladies (15).

### 2.1.2. XIX<sup>ème</sup> et XX<sup>ème</sup> siècle : développement de la cartographie médicale

Le XIX<sup>ème</sup> siècle marque un nouveau tournant dans l'évolution de l'approche des maladies en fonction de l'espace et du temps. Au cours de ce siècle la géographie médicale a pour souhait de « devenir une science d'interprétation, discipline qui poursuit et découvre les liaisons de cause à effet entre les phénomènes géographiques et physiopathologiques » (15).

Le réel fondateur de la géographie de la santé, mettant au jour l'intérêt de la discipline en tant que science explicative et ayant ainsi permis son développement, est Jean-Christian-Marc Boudin (1806-1867), médecin militaire français. Boudin, à travers l'étude de la manifestation de certaines maladies, pense comprendre qu'il existe des relations constantes entre ces maladies et des phénomènes géographiques et établit des lois scientifiques en ce sens. Pour étudier la topographie des pathologies, Boudin prend en compte l'influence de la latitude, de la longitude, de l'humidité de l'air, du relief ou de la température par exemple. Avec le recul de l'histoire et l'apport de méthodes scientifiques plus robustes, nous pouvons dire que les lois de Boudin n'étaient pas tout à fait justes. Cependant, cela n'enlève en rien la valeur ajoutée qu'a eue l'approche de Boudin dans la discipline de géographie de la santé et son caractère fondateur.

Dans le sillage de Boudin, August Hirsch (1817-1894) fera grandement avancer les approches en géographie de la santé, d'autant plus que ces théories semblent scientifiques plus exactes et abouties que celles de Boudin. Hirsch est un médecin allemand, auteur de l'ouvrage *Manuel de la pathologie historico-géographiques* (1856). Selon Hirsch, les maladies évoluent, elles se déplacent et changent d'aspect clinique au cours du temps. Ainsi, l'auteur conçoit la géographie médicale telle une discipline scientifique pouvant être utilisée selon deux méthodes :

- analyser les caractéristiques régionales des territoires (facteurs terrestres, climatiques, biologiques et sociaux) et les particularités de leurs habitants (physiologiques et pathologiques),
- étudier les variations de la maladie en fonction des influences géographiques, d'un point de vue anthropologique

Dans cet ouvrage, chaque chapitre traite d'une maladie et celles-ci sont divisées en trois grands groupes que sont les maladies infectieuses aiguës, les maladies constitutionnelles

chroniques et les maladies des organes. Le seul défaut dans cet ouvrage pourtant complet, est le manque d'utilisation de l'outil cartographique pour définir notamment spatialement les maladies.

Ce manque s'explique par le fait que la cartographie médicale n'en est qu'à ses balbutiements au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle. L'analyse spatiale de l'épidémie de choléra en Angleterre va permettre le développement de la cartographie, et ainsi, celui de la géographie médicale. L'exemple d'utilisation de carte le plus connu à cette époque est l'explication de la prolifération de l'épidémie de choléra en Angleterre en de 1853 à 1855 par Dr John Snow. A cette époque, la croissance urbaine et démographique est très forte en Angleterre. Malheureusement, elle s'accompagne également d'une augmentation de la pauvreté. Ces éléments sont autant de facteurs propices au développement du choléra. La théorie qui domine à l'époque est celle selon laquelle les maladies se transmettent par l'air, c'est la théorie des miasmes. William Farr, démographe anglais au sein du *General Register Office*, soutient notamment dans un premier temps cette théorie dans l'explication de l'épidémie de choléra (18). John Snow, quant à lui, fait l'hypothèse d'une transmission par l'eau. Il fallut attendre 1853 et le constat de la mort de 1500 personnes par choléra suite à l'introduction d'eau polluée dans le système d'approvisionnement pour que l'hypothèse de l'eau comme vecteur de maladie émerge. Ainsi, Farr et Snow travaillèrent conjointement pour expliquer ce phénomène. Chaque jour, Farr fournissait la liste des victimes du choléra avec leur adresse précise. A partir de ces adresse, Snow réalisa une carte par points, chaque point représentant le domicile d'un malade (19) (Figure 2). En plus de situer les patients, Snow situa les fontaines d'approvisionnement en eau et identifia ainsi la fontaine de Broad Street (Figure 3), dans le quartier de Soho, comme l'élément responsable de la diffusion de la maladie. Cette carte est ainsi la « première carte étiologique » (19) et représente un élément fondateur de développement pour la géographie médicale mais également pour l'épidémiologie.



Figure 2: Carte de John Snow représentant les malades du choléra (points) dans le quartier de Soho (source : J Snow, 1855)



Figure 3 : Identification de la fontaine à eau de Broad Street comme vecteur du choléra par John Snow (source : J. Snow, 1855)

En France également l'usage de la carte se démocratise. Jusqu'à présent, les médecins utilisant les approches de géographie médicale se sont « attachés à rechercher des lois régissant les relations entre maladie et lieu par la juxtaposition d'observations locales et localisées sur les effets du climat ou de la topographie » (19). Le Dr Bordier, professeur de géographie médicale à l'École d'anthropologie de Paris développe ainsi une nouvelle vision, partagée avec d'autres confrères étrangers, selon laquelle la répartition des maladies et leur manifestation devraient être comparées entre-elles à d'autres espaces, à d'autres échelles afin d'avoir une vision plus globale de la distribution des pathologies. La carte est ainsi l'outil central sur lequel s'appuient leurs analyses.

Cependant, le développement de la géographie médicale reste timide et la discipline manque d'estime de la part des autres disciplines médicales. En effet, fin XIX<sup>ème</sup>/début du XX<sup>ème</sup> siècle, la géographie médicale reste encore l'exclusivité des disciplines médicales. Il s'agit d'une approche « établie et mise en place par les médecins à l'usage des médecins » (19). Ainsi le professeur Stokvis, contemporain de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, disait que la géographie médicale n'était pas considérée « comme un membre effectif ayant une voix qui fait autorité, mais plutôt comme une dame qui vient rehausser de ses charmes les occasions solennelles » (15). Les géographes eux-mêmes ne s'opposent pas à cette appropriation de la discipline par les médecins. La géographie médicale peut se revendiquer de la branche de la géographie humaine, brillamment développée par son fondateur, le géographe français Vidal de la Blache (1845-1918). Pourtant, des géographes influent tels que Vidal de la Blache ou Friedrich Ratzel (1844-1904) ne revendiquent pas la discipline et ne défendent pas son intérêt. C'est ainsi que l'on peut lire dans un article des Annales de Géographie datant de 1904, sous la signature du Dr Navarre, « la Géographie médicale, un bien grand mot pour une petite chose... (elle) n'est pas une science. On ne peut donner ce nom à une collection de faits instables et contingents d'où ne jaillit aucune idée générale » (19). Il faudra attendre 1933 et la conception des complexes pathogènes du professeur Maximilien Sorre (1880-1962), géographe, pour que les fondements de la géographie des maladies soient établis. Maximilien Sorre détermine ainsi les limites et les champs d'application de la discipline. Le concept de complexe pathogène fait cependant référence aux maladies transmissibles, infectieuses. Deux grands courants de pensée de la médecine se développent à l'époque, celui de la médecine préventive (épidémiologistes) et celui de la médecine curative (cliniciens). Les cliniciens raisonnent à l'échelle de l'individu et les épidémiologistes à l'échelle de la population, du groupe. De part ce clivage, le géographe se trouve dans une situation ambiguë (19). Sorre choisit d'orienter la discipline dans l'analyse des maladies transmissibles et épidémiques et oriente donc la géographie médicale dans le champ de l'épidémiologie. Pour Sorre, seule la maladie transmissible explique le concept de complexe pathogène, reposant sur les liens étroits d'une maladie avec son milieu (Figure 4). Ainsi, Sorre dira en 1943 « du cancer nous ne dirons rien parce que sa nature infectieuse est sujette à controverse et surtout parce qu'il ne nous paraît pas possible d'admettre une relation entre les conditions géographiques et la distribution des cancers » (19).

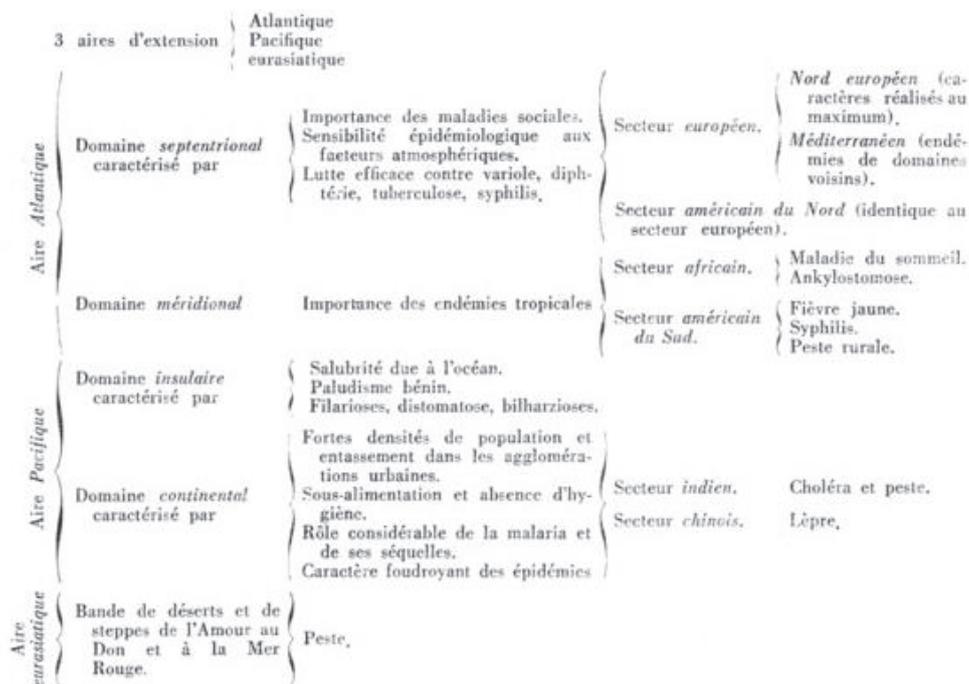


Figure 4: Répartition des maladies infectieuses selon Maximilien Sorre (source : L'Information Géographique (1947) 11-5 p. 92)

Sorre est reconnu comme étant l'un des fondateurs du cadre de la géographie médicale, cependant son jugement catégorique a également failli marquer la fin de la discipline. Pour bon nombre de géographes l'approche de Sorre omet totalement les facteurs sociaux et ne s'appuie que sur une approche déterministe du milieu basée sur ses composants naturels. Par ailleurs, de part cette approche, les médecins résument encore la géographie qu'à « des noms de lieux, à l'analyse des longitudes et des latitudes, des températures et des tranches d'eau, à la rigueur du sol et du sous-sol » (19). Les médecins résument le géographe à un cartographe. Les géographes vont devoir se « réinventer », deux courants se développent alors :

- ceux qui s'inscrivent dans l'approche de Maximilien Sorre et continuent à n'étudier que les maladies infectieuses et transmissibles,
- les seconds, d'influence anglo-saxonne principalement, qui s'appuient sur les méthodes statistiques et s'intéressent à toutes les maladies. Dans ce courant le

géographe a tendance à trop s'identifier à l'épidémiologiste, au risque de perdre de son expertise.

### 2.1.3. L'époque contemporaine : tournant pour la géographie de la santé

La définition de la santé de 1946 de l'OMS a pour vocation de sortir la santé du seul champ médical, les échelles culturelles et sociales sont prises en compte dans cette définition. Dans les années 1960 se développe le concept d'interface santé/environnement et ainsi, les notions d'environnement et de qualité de vie en lien avec l'état de santé. La santé n'est plus seulement vue par le seul couple santé/maladie mais comme un tout, comme un système complexe aux multiples facettes. Le médecin ne peut donc plus être le seul dépositaire du savoir quand il s'agit d'expliquer l'état de santé des individus. Ce phénomène s'accroît encore plus avec les dépenses liées à la santé grandissantes et les constats réalisés : l'accès aux soins est disparate car il existe des inégalités sociales et spatiales. Jusqu'à présent la géographie médicale se limitait à la géographie des maladies, l'ouverture du monde scientifique à l'analyse de la santé sous un nouvel angle offre au géographe l'opportunité de s'imposer comme la référence dès le moment où il s'agit de parler de spatialité en santé. Le géographe de la santé va évidemment continuer à étudier la répartition spatiale des maladies, mais il va également évaluer « l'impact d'une situation morbide sur les activités et le développement d'une population dans un espace donné » (19). La géographe aura également pour objectif d'étudier l'offre de soins en fonction de la demande, c'est-à-dire la distribution spatiale des services de santé en fonction des populations. Le dernier champ d'action du géographe relèvera de la construction d'indicateurs capables de mesurer l'état de santé d'une population donnée, dans un territoire donné. C'est ainsi que le terme de géographie de la santé s'est développé, préféré au terme longtemps utilisé de géographie médicale, cependant toujours très utilisé dans la littérature anglo-saxonne.

L'époque contemporaine définit la géographie de la santé comme une géographie sociale, empreinte des autres sciences humaines. La géographie de la santé se caractérise par une approche volontariste, c'est-à-dire une géographie appliquée et applicable, permettant d'améliorer la santé (19).

La géographie de la santé a sa propre approche, mais nous avons pu noter au cours de l'histoire que cette approche reste complémentaire de l'épidémiologie. La complémentarité entre les deux disciplines peut être compliquée, cependant, quand cette complémentarité fonctionne, la pluridisciplinarité est très fructueuse car l'approche est plus globale. De ce fait, « la géographie de la santé doit apprendre à conjuguer des concepts et des méthodes de la géographie, de l'épidémiologie et de la santé publique qui s'en trouvent ainsi modifiés » (6). Selon Gérard Salem, la géographie de la santé construit un modèle explicatif des processus sociaux-spatiaux à l'origine de « l'espace géographique » d'une maladie ou de déterminants de santé. L'espace géographique est construit à l'aide de variables choisies pour leur pertinence « par rapport à l'indicateur de santé retenu, et dans le système social, les pratiques et politiques territoriales jouant sur la géographie de cet indicateur » (6). A travers cette approche, c'est la combinaison de facteurs qui est expliquée. L'exposition au risque sanitaire des populations sera différente en fonction de cette combinaison de facteurs, ainsi que la distribution des inégalités spatiales d'exposition de ces populations. Le « fait de santé » représente ainsi un facteur qui joue sur l'exposition de la population en un lieu, entraînant une modification de l'état de santé de la population de ce dit-lieu (6).

L'histoire de l'implémentation de la géographie de la santé dans les réflexions spatiales en santé est à la fois ancienne, et plutôt récente dans le développement et la reconnaissance de la discipline en tant que telle. Les différentes formes spatiales et l'agencement des hôpitaux est un résultat des réflexions menées sur les logiques spatiales de répartition des pathologies.

## 2.2.Séparer les pathologies

### 2.2.1. Une première forme d'analyse spatiale

L'hôpital est un des aménagements urbains qui a subi le plus de réflexions et d'évolutions au cours des trois derniers siècles. Ainsi, outre son but premier de soigner les malades, c'est les logiques de prise en charge qui ont évoluées, logiques sociales et spatiales. Jusqu'à la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, l'hôpital était un lieu d'assistance et de prise en charge des plus défavorisés plutôt qu'un lieu à but curatif. Cela correspond à la période des hospices, l'hôpital est alors « l'asile de la pauvreté » (1).

La localisation des hôpitaux de l'époque est très réfléchi. En effet, afin d'éviter le plus possible les risques de contagion et de prendre en charge les voyageurs malades par exemple, les hôpitaux étaient construits à l'entrée des villes, proches des axes majeurs de circulation. C'est par exemple le cas de l'Hôtel-Dieu à Lyon, construit à l'entrée du pont de la Guillotière, sur les berges du Rhône, qui est un point stratégique, carrefour de grands axes de circulation. La ville était souvent interdite aux malades, notamment ceux atteints de la lèpre, ainsi ils leur était possible de faire l'aumône au bord de ces axes majeurs de circulation sans pour autant entrer dans la ville. Par ailleurs, la localisation était également réfléchi en fonction de la proximité des ressources naturelles nécessaires pour le traitement des maladies. La présence du Rhône à proximité de l'Hôtel-Dieu est ainsi pensée qu'elle permettait, toujours dans le cas de la lèpre, de traiter les patients grâce à des bains, le cours d'eau étant en outre « capable d'évacuer les effluents » (1).

A la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, des réflexions communes aux disciplines de la géographie de la santé, de l'urbanisme et de la médecine intègrent la notion d'hygiénisme et de régime de santé. Les notions de salubrité (assainissement des villes, développement des égouts), de distribution d'eau potable, d'aération et d'ensoleillement sont au cœur des réflexions. L'hospitalisation fait alors l'objet d'un changement de paradigme : les ordres religieux ne sont plus seuls à s'occuper des soins et à gérer les hôpitaux. Ce changement lance alors la réflexion sur les formes architecturales des hôpitaux et sur les politiques de santé. C'est ainsi, qu'à sa création en 1776, la Société royale de médecine a pour objectif de développer une géographie médicale permettant d'étudier les relations entre les épidémies et les saisons ainsi qu'entre les risques pathologiques et les classes sociales (1).

Ainsi, une organisation spatiale et sociale de la profession médicale est mise en place de façon à garantir une prise en charge et un soin de façon permanente et gratuite pour tous. La salubrité et l'hygiène deviennent des domaines d'études : l'hospice devient inadapté car l'enfermement y prime sur le traitement. L'aménagement interne et la spatialisation de l'espace médicale est alors repensée pour que l'hôpital soit « un facteur d'efficacité pour éliminer les risques de contagion et perfectionner un savoir technique » (1).

### 2.2.2. Les morphologies hospitalières, focus sur l'Hôpital Edouard Herriot

Pour illustrer ce changement et ses réflexions sur l'organisation des maladies dans l'espace et leur risque de contagion, l'exemple de la conception de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon va être exposé. Avant les réflexions sur l'hospitalisation, l'architecture sanitaire des hôpitaux s'organisait autour d'un bâtiment communautaire, dont le couvent était le fer de lance dans les institutions religieuses telles que les hospices. Cependant, l'architecture était jusqu'alors réfléchie selon une logique d'isolement des contagieux. L'architecture va ainsi évoluer vers une logique thérapeutique : l'architecture devient un moyen de traitement. L'aération, l'organisation des salles et des bâtiments et la répartition des lits sont repensés pour optimiser la circulation, la circulation de l'air et la destruction des miasmes.

Dans cette logique de fonction thérapeutique de l'hôpital, une nouvelle forme architecturale apparaît : l'idéal pavillonnaire. Cette forme pavillonnaire de l'hôpital permet ainsi d'organiser chaque salle ou chaque bâtiment tel un « hôpital particulier et isolé » (1). Cette forme architecturale a pour objectif de protéger contre les contagions internes. L'hôpital Edouard Herriot est ainsi l'exemple typique d'architecture pavillonnaire (Figure 5). Quand l'architecte Tony Garnier a été chargé de construire l'hôpital, il l'a pensé en s'appuyant sur l'idéal architectural de la Cité Industrielle (Figure 6).

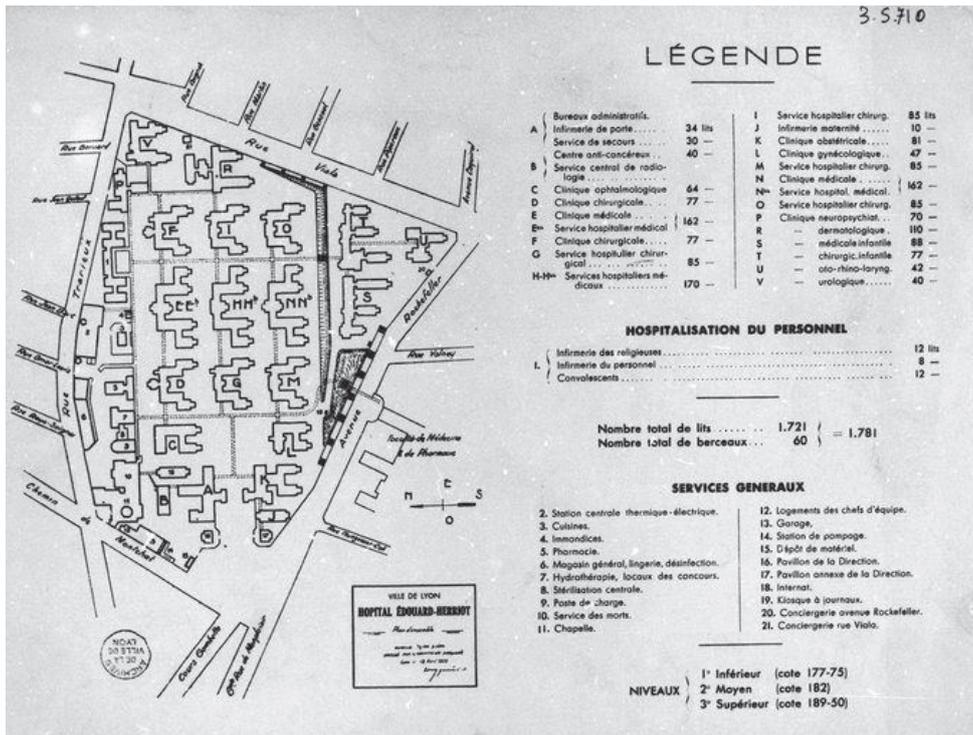


Figure 5 : Plan d'ensemble de l'Hôpital Edouard Herriot (source : archives municipales de la ville de Lyon, 1935)

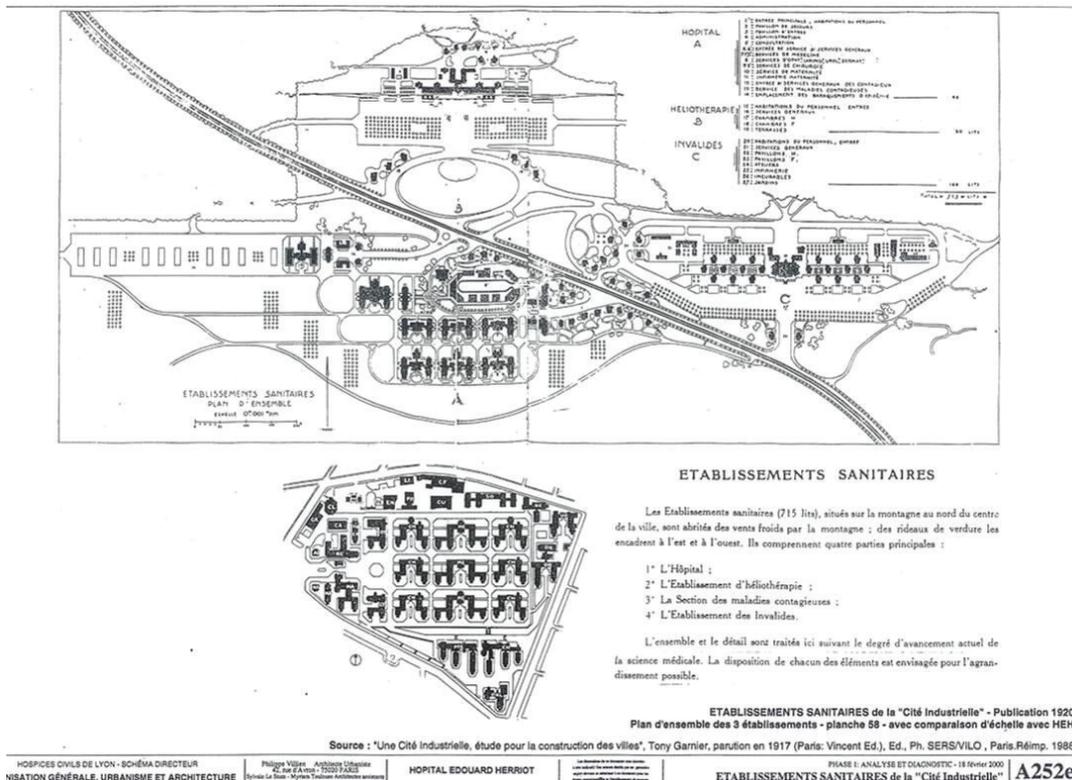


Figure 6 : Exemple de l'architecture pavillonnaire de l'hôpital Edouard Herriot pensée selon le modèle de la Cité Industrielle (source : docplayer.fr)

Au final, cette forme s'avéra rapidement inappropriée, notamment en raison des temps de circulation internes et des trajets entre pavillons en extérieur et donc peu adaptés au transport des patients souvent fragiles. Ainsi, pour le cas de l'hôpital Edouard Herriot, lorsque ses 29 pavillons furent terminés en 1934 « ils ne convenaient déjà plus guères » (1). Sans faire l'historique des formes architecturales, l'hôpital a par la suite évolué vers une forme monobloc puis vers la forme actuelle en Amérique du Nord qui semble la plus adaptée à l'évolution architecturale de l'établissement en fonction de ses besoins : l'hôpital en puzzle ouvert, dans le lequel le parcours intra-hospitalier du patient répond à une rationalité, le patient suivant un itinéraire déterminé par les différents soins qu'il va recevoir.

Cette parenthèse sur la réflexion menée au sujet de l'architecture hospitalière est intéressante et permet de mieux comprendre les approches de géographie de la santé. En effet, l'étude du parcours du patient et de la répartition spatiale des pathologies est multi-échelles : l'hôpital est une échelle essentielle pour notamment comprendre la prise en charge thérapeutique.

### 2.3.L'intérêt pour une approche « centrée territoire »

#### 2.3.1. Le territoire pris en compte : analyse globale des dimensions de la santé

Les dimensions de la santé, l'offre, la consommation et les besoins, créées sur notre territoire des formes spatialisées : points, lignes et aires. En analysant ces formes spatiales, il est ainsi possible d'identifier d'éventuelles inégalités spatiales dans du système de santé. Une meilleure appréhension des inégalités spatiales, ou du moins des spécificités locales, est essentiel car se sont « autant des témoignages des atouts que des problèmes locaux de santé » (20). A travers l'approche en géographie de la santé, les faits de santé sont analysés à différentes échelles permettant d'identifier les « déséquilibres de l'organisation spatiale ». Ainsi, pour expliquer ces déséquilibres se sont les relations entre environnement (social, culturel, physique) et indicateurs sanitaires qui sont étudiées. La géographie de la santé « apporte donc des éléments de réponse aux questions les plus essentielles de

l'administration de la santé qui sont celles de l'équité et de l'efficacité du système de soins » (20).

L'approche géographique est un outil essentiel pour l'action sanitaire. La planification sanitaire doit assurer le ratio entre offre sanitaire et besoins des populations. L'offre est localisée, un hôpital est un point dans l'espace, au contraire, les besoins sont diffus, puisqu'il s'agit des aires dans lesquelles vivent des populations, populations aux besoins différents. Pour permettre une bonne adéquation entre offre et besoins, il est donc essentiel de correctement délimiter l'aire. Ainsi, la géographie de la santé apporte une réflexion plus globale sur l'organisation des services de santé : ce n'est plus seulement le patient qui est étudié mais la population potentielle pouvant recourir à l'offre de soins.

Pour être utile « une science [...] ne doit pas se contenter de décrire, elle doit aussi [...] être une aide à la décision » (20). La mesure de l'accessibilité aux soins, de l'égalité et de l'équité d'accès ou de la qualité doivent pouvoir être opératoires et les outils de mesures doivent être adaptés. « La répartition équitable des services sur le territoire est la justification finale » de la géographie de la santé (20).

Pendant longtemps les inégalités géographiques semblaient naturelles, la géographie de la santé permet l'analyse de ces inégalités afin de les corriger. Ainsi, la géographie de la santé s'appuie sur deux approches :

- L'analyse spatiale des inégalités de répartition, d'incidence, de prévalence et des facteurs de risques associés (environnementaux) des pathologies
- L'analyse spatiale de la répartition des soins (équipements et personnels médicaux) : leur consommation et leur accessibilité

Cette double approche fait l'essence même de la géographie de la santé. Cependant, la géographie de la santé n'est pas que « la simple addition de la géographie de soins et de la géographie des maladies, [...] elle vise à mettre en perspective les déterminants naturels et sociaux des états de santé en des lieux donnés » (6). Ainsi, ce sont les particularités d'un espace, d'un territoire qui sont étudiées grâce à une analyse multifactorielles prenant en compte les indicateurs de santé, la disponibilité et l'utilisation de l'offre de soins, l'environnement socio-économique, l'environnement physique ou encore l'environnement climatique et météorologiques. Cette analyse permettant notamment de caractériser un

territoire et de le comparer aux autres (20), mais surtout de comprendre les enjeux de santé sur ce dit territoire.

### 2.3.2. Complémentarité avec l'épidémiologie

La géographie de la santé envisage l'espace comme une distribution spatiale de facteurs de risque sous l'angle d'analyse des outils propres au géographe : tendance, corrélation et autocorrélation spatiales, redéfinition des découpages spatiaux. La géographie de la santé utilise donc ses propres outils et ses propres méthodes (Figure 7).

DÉMARCHE	CONCEPTS	MÉTHODOLOGIE
DÉMARCHE GÉOGRAPHIQUE	<p><b>SCIENCE SOCIALE DE L'ESPACE</b> L'espace support/produit/ enjeu de rapports sociaux.</p> <p><b>DÉFINITION DE L'ESPACE GÉOGRAPHIQUE</b></p>	<p>L'ESPACE (échelles, frontières, pôles, gradients, attractions, etc.) ↔ SYSTÈME SOCIAL : gestion de l'espace et contrôle territorial</p> <p>INDICATEURS/ MARQUEURS DE L'ESPACE</p>
DÉMARCHE DE LA GÉOGRAPHIE DE LA SANTÉ	<p><b>GÉOGRAPHIE DE LA SANTÉ</b></p> <p><b>DÉFINITION DES FAITS DE SANTÉ ET DU SYSTÈME DE SANTÉ</b></p>	<p>L'ESPACE (échelles, etc.) considéré d'un point de vue sanitaire ↔ SOCIÉTÉ/TERRITOIRE : gestion de l'espace et contrôle territorial du point de vue de la santé, notamment le système de soins</p> <p>INDICATEURS/ MARQUEURS SANITAIRES DE L'ESPACE</p>
DÉMARCHE DE LA GÉOGRAPHIE DE LA SANTÉ	<p>ETAT DES LIEUX</p> <p><b>DÉFINITION DE L'ESPACE SANITAIRE</b> dont la géographie des maladies, et la géographie du système de soins, etc.</p> <p><b>PROFIL SANITAIRE DES POPULATIONS ET ESPACES</b></p> <p><b>DÉTERMINANTS DES ÉTATS DE SANTE</b></p>	<p>L'ESPACE comme distribution spatiale de risques: populations et/ou zones à risque ↔ SOCIÉTÉ/TERRITOIRE : gestion de l'espace et contrôle territorial du point de vue de la santé, notamment le système de soins</p> <p><b>ÉTATS DE SANTÉ</b> Indicateurs synthétiques : mortalité, état nutritionnel, etc... Indicateurs de morbidité réelle Indicateurs de morbidité diagnostiquée Indicateurs de desserte et de couverture sanitaire Indicateurs de mode de vie en relation avec la santé, etc...</p>
APPLICATION DE LA GÉOGRAPHIE DE LA SANTÉ SANTÉ PUBLIQUE	<p><b>DIAGNOSTIC DE SITUATIONS SANITAIRES</b></p> <p>AIDE À LA DECISION</p>	<p>PLANIFICATION SANITAIRE</p> <p>ALLOCATION DE RESSOURCES</p>

Figure 7 : Géographie, géographie de la santé : démarches, concepts, méthodologie (source : G. Salem, 2014, p.56)

Si épidémiologie et géographie de la santé peuvent parfois paraître en concurrence, elles sont au contraire complémentaires : « la géographie de la santé n'est pas ce que devrait être la santé publique » (6). Cependant, la géographie de la santé est en cela complémentaire à la santé publique et à l'épidémiologie qu'elle permet de prendre en compte l'espace. La dimension spatiale est essentielle pour comprendre les maladies et l'offre de soins. Pour citer

G. Drazen, « l'épidémiologie ne peut se passer de la connaissance des conditions du milieu » (15), c'est-à-dire du contexte spatiale.

L'approche géographique intègre les méthodes d'épidémiologie descriptive (étude de la distribution), d'épidémiologie analytique (analyse des facteurs à l'origine d'une pathologie) et d'épidémiologie spatiale (localiser dans un espace). Pour autant, les disciplines sont distincts du fait qu'elles « ne cherchent pas exactement les mêmes choses (objets) de même manière (méthodes), pour ordonner [...] l'évolution d'inégalités sanitaires dans des espaces (objectifs et solutions) » (21).

L'épidémiologie est une science biostatistique, mais qui à la différence d'autres sciences utilisant les statistiques, pose des questions auxquelles la statistique n'a pas toujours la réponse. Les sciences sociales, et ainsi la géographie de la santé, sont en ce sens complémentaires qu'elles apportent les réponses auxquelles la seule approche statistique ne suffit pas. Cependant, il faut bien noter que la géographie n'est pas là pour être un « outil-carte » (16). En effet, le géographe n'a pas pour fonction de placer des points sur une carte mais bien de réaliser une carte pour argumenter et représenter les analyses spatiales sous-jacentes à l'explication d'une pathologie dans l'espace. Pour le géographe, la carte n'est pas le but final de toute analyse, il s'agit plutôt d'un outil de représentation, tel qu'un tableau descriptif d'analyse statistique pour un épidémiologiste.



## Chapitre 2. L'Accident vasculaire cérébral : une pathologie impactante à l'échelle individuelle et territoriale

### 1. Qu'est-ce qu'un AVC ?

Dans le schéma de transition épidémiologique, les pathologies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires, correspondent aux maladies des pays dit développés. En ce sens, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est considéré comme une des maladies cardiovasculaires les plus représentées dans le panorama thérapeutique français. La pathologie est connue pour toucher principalement une population âgée. Cependant, nous allons proposer un état des lieux des caractéristiques cliniques, de l'impact économique et des conséquences de l'AVC dans notre société.

#### 1.1. Définition « générale » de l'AVC

Selon l'OMS, les AVC peuvent être définis comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de vingt-quatre heures pouvant entraîner la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire » (22). Cette définition est très générale. En effet, toujours selon l'OMS, les causes de l'AVC peuvent être « une réduction soudaine de l'apport sanguin au cerveau ou une hémorragie » (23), cependant les causes d'un AVC peuvent être nombreuses. Les vaisseaux sanguins transportent le sang et l'oxygène nécessaires au bon fonctionnement du cerveau, lorsque que ce transport est interrompu par un AVC, cela entraîne la mort des cellules cérébrales (24). Selon la cause, l'AVC pourra soit être ischémique (causé par une thrombose ou une embolie), soit être hémorragique (principalement causé par la rupture d'un vaisseau sanguin ou d'un anévrisme). Les AVC sont dans 87% des cas ischémiques et dans les 13% restant hémorragiques. Dans le cas d'un AVC ischémique, 8 à 12% causeront un décès dans les 30 jours après l'AVC, contre 37 à 38% pour un AVC hémorragique (23). Les AVC ischémiques sont également connus sous le terme d'infarctus cérébraux (IC), et les AVC hémorragiques également comme hémorragies intracérébrales (HIC).

Outre la mortalité, l'AVC est surtout « la première cause de handicap acquis de l'adulte » d'après l'Inserm (25). L'AVC peut causer des dommages irréversibles, expliqués par la mort des cellules cérébrales privées de sang et d'oxygène, à l'origine de ce handicap. La pathologie est une « urgence médicale absolue » (25). En effet, dans le cas d'une indication à la thrombolyse et/ou à la thrombectomie (traitements de référence), plus le traitement est administré rapidement après l'AVC et plus la chance de réduire le risque de séquelles est élevée. Pour citer le Ministère des Solidarités et de la Santé : « L'AVC est une course contre la montre : plus la prise en charge est rapide, moins les séquelles sont importantes » (26). Une prise en charge précoce est donc essentielle.

Il est estimé que 80% des AVC sont évitables (24,27). En effet, il existe différents facteurs de risque à l'origine d'un AVC, certains d'entre eux sont modifiables. Une sensibilisation et une éducation de la population ciblées peuvent être un moyen efficace de réduire les chances de développer un AVC. La prévention est donc un levier essentiel.

## 1.2. Facteurs de risques

Le risque en médecine correspond à un « indice qui quantifie la probabilité de devenir malade durant une période de temps donnée » (28) (p.247). Un facteur de risque correspond à une caractéristique individuelle permettant de diviser la population en plusieurs catégories représentant le risque, le facteur de risque n'est pas forcément obligatoirement la cause de la maladie (28) (p.247). Certains facteurs de risques peuvent être communs aux IC et HIC. Les facteurs de risques sont de deux ordres : modifiables et non modifiables.

### 1.2.1. Modifiables

Les facteurs de risques peuvent être modifiables, c'est-à-dire que qu'une modification des habitudes de vie ou un traitement, par exemple, peuvent les modifier. Les principaux risques connus et décrits dans la littérature sont présentés dans le paragraphe qui fait suite.

- *La pression artérielle :*

La pression artérielle, ou plutôt l'hypertension artérielle (HTA), est le risque modifiable le plus important dans le cas des AVC ischémiques et hémorragiques. L'HTA est une maladie fréquente qui touche environ 10 millions de français. La plupart du temps l'HTA n'est pas connue du patient car le plus souvent aucuns symptômes ne sont visibles. Certains symptômes peuvent tout de même se développer tels que des céphalées (maux de tête), vertiges, acouphènes (bruits perçus sans son extérieur), épistaxis (saignement de nez). L'HTA correspond à une valeur supérieure à 140 mmHg pour la systole (maxima) ou 90 mmHg pour la diastole (minima). L'HTA, du fait de la pression sanguine élevée dans les vaisseaux, peut entraîner une rupture d'un de ces vaisseaux (AVC hémorragique) ou favoriser la formation d'une plaque d'athérome qui va obstruer un vaisseau (AVC ischémique).

Il existe une relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque d'AVC. En effet, un doublement du risque d'AVC est lié à une augmentation de la pression systolique de 20 mmHg ou de 10mmHg de la pression diastolique (29) (Figure 8).

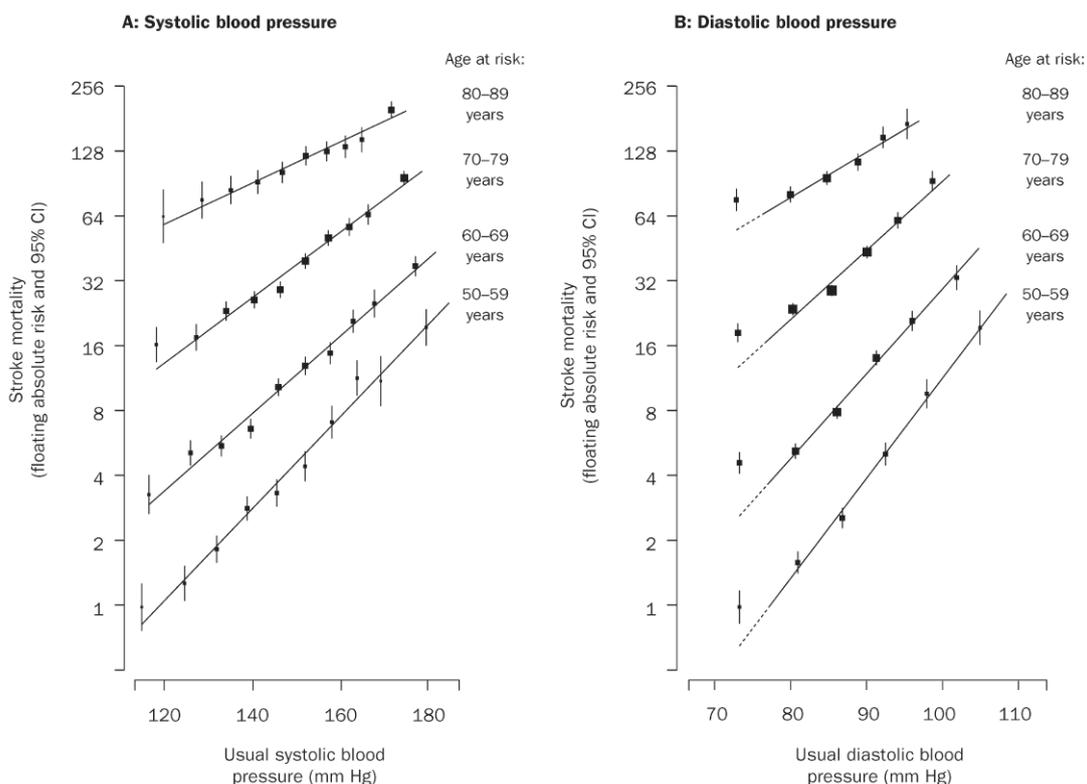


Figure 8 : Mortalité par AVC selon l'âge en fonction du type de pression artérielle (source : Lewington et al, Lancet, 2002)

Pendant longtemps, seul le niveau moyen de la pression artérielle était utilisé pour réduire le risque d'AVC, aujourd'hui il est admis que la variabilité tensionnelle est également un paramètre important pour réduire ce risque. Afin de diminuer le risque d'AVC lié à la pression artérielle les traitements hypotenseurs (qui font baisser la pression) ont un effet très bénéfique. Pour une baisse de la pression systolique de 10 mmHg, la méta-analyse de Ettehad et al. (30) a démontré que le risque d'AVC diminuait de 27%. Par ailleurs, la méta-analyse de Webb et al. (31) a quant à elle montré qu'une moindre variabilité tensionnelle s'accompagnait d'une réduction du risque d'AVC, indépendamment de la réduction du niveau de la pression artérielle (28).

- *Le cholestérol :*

Le cholestérol est une des matières grasses contenue dans le sang, il est essentiel à notre organisme, notamment pour les membranes des cellules. Le cholestérol est de deux types :

- Le HDL (*high density lipoprotein*) cholestérol : ou « bon » cholestérol car les HDL transportent le « mauvais » cholestérol vers le foie pour qu'il soit éliminé.
- Le LDL (*low density lipoprotein*) cholestérol : appelé « mauvais » cholestérol. Ces LDL peuvent se déposer sur les parois, formant par accumulation un athérome.

La formation d'un athérome par accumulation de LDL (Figure 9), donc de matières grasses, peut obstruer une artère et ainsi provoquer un AVC car le sang ne peut plus circuler.

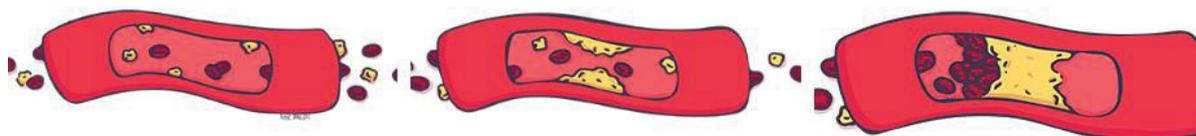


Figure 9 : Formation d'un athérome par accumulation de LDL-cholestérol (source : APHP, Hopitaux Universitaires Paris Sud, <http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr/avcparissud/cholesterol-et-avc/>)

Tout comme pour la pression artérielle, la diminution du taux de cholestérol réduit significativement le risque d'IC (32). Chez les plus de 75 ans, un traitement contre le cholestérol réduit de 30% le risque de survenue (33). Cependant, seul le traitement par statine semble faire réduire significativement le risque de survenue d'un AVC, contrairement à l'utilisation de fibrates ou régime seul qui ne réduisaient de pas façon significative le risque. Par ailleurs, ces traitements ne semblent efficaces que dans le cas de traitement pour AVC non fatals (28).

- *La glycémie et le diabète :*

Le diabète correspond à un déficit de production en insuline par le pancréas ou une assimilation non efficace de l'insuline par l'organisme. De ce fait, le taux de sucre dans le sang est trop élevé, appelé hyperglycémie. Le diabète est une maladie chronique.

Le risque d'AVC est significativement plus élevé chez les patients diabétiques. Dans la population générale, on estime entre 5 et 12% le risque d'AVC attribuable au diabète (34).

Dans le cadre du diabète, plusieurs facteurs peuvent influencer le risque d'AVC :

- Le type de diabète est un facteur pouvant modifier le risque. Le risque de survenue est plus élevé chez les patients atteints d'un diabète de type 1 (défaut de sécrétion d'insuline, se développe chez l'enfant et le jeune adulte) que ceux atteints d'un diabète de type 2 (90% des diabètes mondiaux, causé par le surpoids et la sédentarité). Le diabète de type 2 est très bien connu et documenté comme étant un facteur de risque bien établi (22). Le diabète de type 2 multiplie le risque de 1,8 à 6 de faire un AVC ischémique (35).
- La sévérité du diabète joue également un rôle important. Un taux d'hémoglobine glyquée (concentration de glucose dans le sang) élevé (supérieur à 9%) multiplie le risque de survenue d'un AVC par 23 par rapport à un taux d'hémoglobine glyquée faible (inférieur à 5,2%) (36)

Afin de prévenir efficacement un AVC, il est essentiel de contrôler de manière systématique la pression artérielle chez les diabétiques. La prévalence mondiale du diabète est en constante augmentation, en 2003 elle était de 5,1% contre 6,3% estimés en 2025. Cette

augmentation de la prévalence de diabétiques mondiaux, quand on connaît l'impact du diabète sur le risque de survenue d'un AVC représente donc un immense enjeu dans la prévention des AVC (22).

- *L'obésité :*

Dans le monde, environ 10% des adultes sont obèses, notamment dans les pays industrialisés (28). Un rapport taille/tour de hanche élevé ( $\geq 102$  cm chez les hommes, et  $\geq 88$  cm chez les femmes) correspond à une obésité abdominale. L'étude INTERSTROKE a ainsi montré que le risque de survenue d'AVC était augmenté de 44% pour les patients dans le tiers supérieur de la distribution du rapport taille/hanche (34).

- *Les facteurs en lien avec l'hygiène de vie :*

D'après les données du Baromètre Santé 2017, en France, le tabagisme quotidien touche 26.9% des français. Le tabac représente ainsi la première cause de mortalité évitable (37). L'athérosclérose (formation de plaque d'athérome) a pour facteur majeur la consommation de tabac. Le tabac peut également être la cause de formation de caillot et d'apparition de troubles du rythme cardiaque et peut également diminuer l'effet de certains médicaments tels que les anti-agrégants plaquettaires par exemple (38). Le risque de développer un IC est doublé chez un patient consommateur (39), cependant la relation dose-effet ne semble pas linéaire (28). L'association entre consommation de tabac et risque d'HIC reste par ailleurs plus faible (28).

Quand on s'intéresse au risque de décès suite à un AVC et sa relation avec le tabac, le risque est multiplié par 3 en cas de tabagisme actif. L'étude ayant réalisé ce constat portait sur 1,2 millions de femmes anglaises entre 50 et 69 ans, incluses dans l'étude entre 1996 et 2001 (40). En outre, dans cette étude le risque augmentait avec la quantité de cigarettes fumées par jour (Figure 10), mais il réduisait également sous l'effet du sevrage tabagique à un âge relativement jeune (avant une tranche d'âge de 45-54 ans) (Figure 11). Le risque de survenue d'un IC semble par exemple rapidement diminuer après un sevrage tabagique (28).

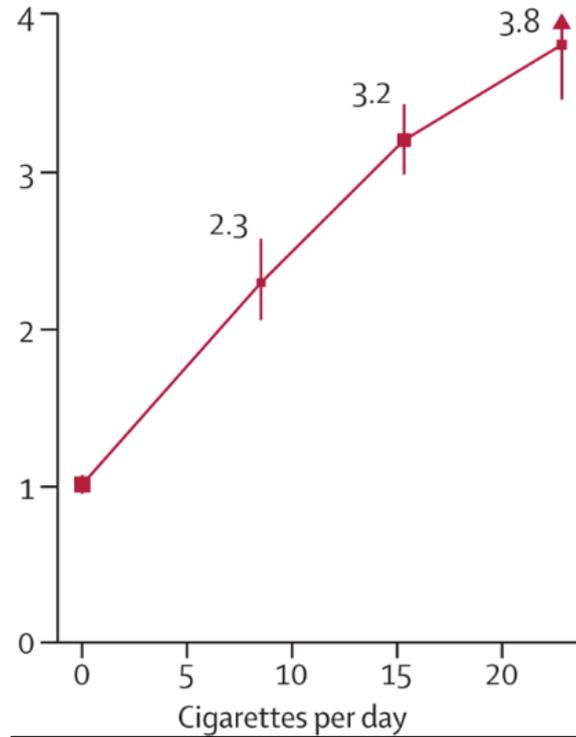


Figure 10: Risque de décès à 12 ans chez les femmes selon le nombre de cigarettes fumées par jour (source : Pirie et al, Lancet, 2013)

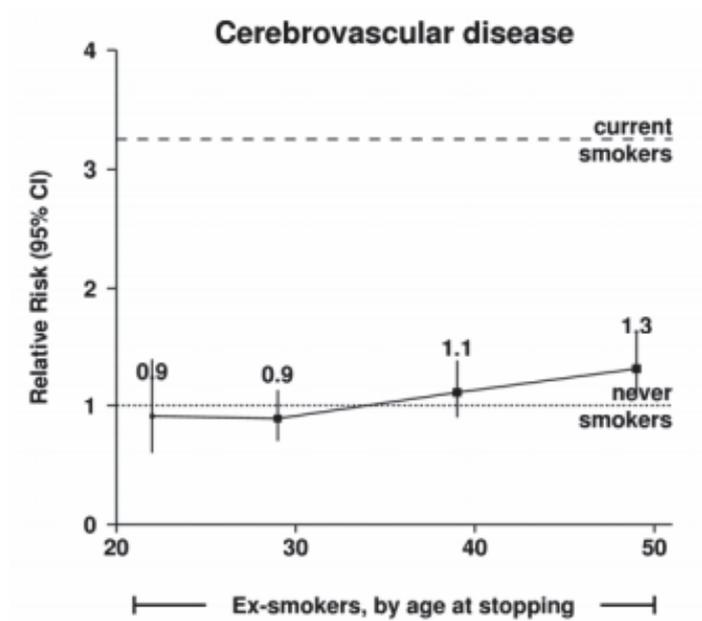


Figure 11: Risque de décès à 9 ans chez les femmes anciennes consommatrices en fonction de leur âge au moment du sevrage (source : Pirie et al, Lancet, 2013)

D'autres facteurs d'hygiène de vie peuvent avoir un impact sur le risque de survenue d'un AVC :

- L'alcool, par exemple, peut augmenter le risque de survenue d'un AVC. L'étude de Reynolds et al. (41), une méta-analyse, a ainsi démontré qu'une consommation supérieure à 60 g d'alcool par jour (plus de 5 verres) de manière régulière augmentait le risque d'IC et HIC. A l'inverse les personnes consommant moins de 12 g d'alcool par jour (moins d'un verre), ou ayant une consommation modérée entre 12 et 24 g (1 à 2 verres par jour) réduisaient leur risque de survenue (Figure 12). Par ailleurs, « la relation entre alcool et IC semble indépendante du type d'alcool, même si l'effet protecteur d'une consommation modérée semble moindre avec la bière. Cette relation a une certaine plausibilité biologique car l'alcool à petites doses diminue l'agrégation plaquettaire, augmente le taux de HDL cholestérol et diminue le taux de fibrinogène plasmatique » (22).
- L'alimentation, et notamment les habitudes alimentaires, sont plus difficiles à quantifier car l'alimentation fait également varier le risque en fonction des autres facteurs modifiables tels que l'HTA ou le cholestérol. Dans l'étude INTERSTROKE par exemple, un risque d'AVC était de 23% attribuable à l'alimentation (34).
- L'activité physique, au même titre que l'alimentation, a un effet difficile à mesurer. L'activité physique suit la même logique que l'alimentation puisqu'elle a un effet sur les autres facteurs modifiables.

	No. of Studies	Alcohol Intake, g/d				P Value	
		<12	12-24	24-60	>60	Test for Linear Association*	Test for Nonlinear Association
Overall	35	0.83 (0.75-0.91)	0.91 (0.78-1.06)	1.10 (0.97-1.24)	1.64 (1.39-1.93)		.002
Type of stroke							
Ischemic	15	0.80 (0.67-0.96)	0.72 (0.57-0.91)	0.96 (0.79-1.18)	1.69 (1.34-2.15)		.004
Hemorrhagic	12	0.79 (0.60-1.05)	0.98 (0.77-1.25)	1.19 (0.80-1.79)	2.18 (1.48-3.20)	.004	.17
Sex							
Men	27	0.89 (0.79-1.01)	0.94 (0.84-1.05)	1.08 (0.96-1.21)	1.76 (1.57-1.98)		<.001
Women	16	0.66 (0.61-0.71)	0.79 (0.56-1.11)	0.80 (0.49-1.30)	4.29 (1.30-14.14)		<.001
Study design							
Cohort	19	0.82 (0.73-0.92)	0.94 (0.84-1.05)	1.06 (0.90-1.23)	1.63 (1.49-1.79)		.02
Case control	16	0.80 (0.67-0.97)	0.65 (0.44-0.96)	1.12 (0.92-1.37)	1.98 (1.35-2.92)		.03

\*Tests for linear associations were performed only when nonlinear associations were not statistically significant.

Figure 12: Risque Relatif (Intervalle de confiance de 95%) d'AVC en fonction de la consommation d'alcool et test de tendance (source : Reynolds et al, JAMA, 2003)

- *Les hormones :*

Chez la femme, le risque de survenue d'un AVC peut être augmenté par la prise de contraception orale. L'utilisation de la pilule peut augmenter le risque, cependant, étant donné la faible incidence d'AVC chez les femmes en âge de prendre une pilule contraceptive, « le risque attribuable [...] et l'excès de risque absolu sont faibles » (28). Par ailleurs, il faut également noter l'effet synergique de la consommation de tabac associé à une contraception orale sur le risque d'IC.

Pour ce qui est du traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, un risque élevé d'IC existe, mais aucun effet n'a été relevé pour le risque de HIC ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT). De plus, le risque lié à ce traitement a été mis en évidence pour les IC sévères. En raison de la tranche d'âge et des faits présentés, la THS est à éviter chez les patientes à risque vasculaire, ou après un AVC/AIT (28).

- *Les facteurs psychosociaux :*

Dans l'étude INTERSTROKE (34), le stress psychosocial est considéré comme un facteur de risque. Cette mesure du stress combine le stress au travail et à domicile, les événements de vie et la dépression. En effet, le stress semble augmenter le risque de survenue.

### **1.2.2. Non modifiables**

Les facteurs non modifiables, ou facteurs constitutifs, sont liés aux caractéristiques physiologiques du patient. Ces facteurs sont les suivants :

- L'âge et le sexe : la survenue d'AVC est significativement plus élevée chez les hommes, et augmente avec l'âge (Figure 13)
- L'hérédité et les facteurs génétiques : plusieurs locus génétiques ont été identifiés comme responsables des AVC. C'est par exemple le cas du chromosome 12q24.12 près d'ALDH2 qui sont des facteurs de risque pour les IC et les variantes génétiques  $\epsilon 2$  et  $\epsilon 4$  dans le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) pour les HIC (42).

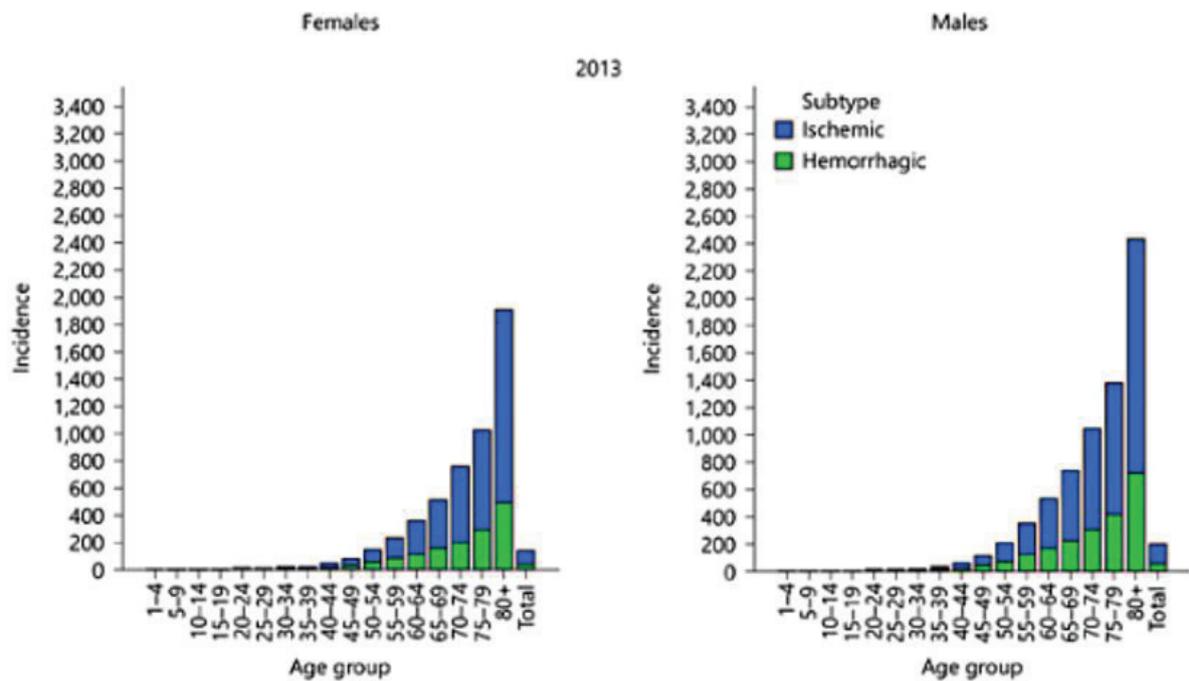


Figure 13: Incidence d'IC et HIC selon le sexe et l'âge pour 100000 personnes (source : Barker-Collo et al, Neuroepidemiology, 2015)

Le tableau (Figure 14) suivant résume les principaux facteurs de risques de survenue d'un AVC, selon le type d'AVC et de facteurs (modifiables ou non), ainsi que l'existence d'une réduction du risque démontré dans la littérature. Ces différents facteurs influencent le risque de survenue, cependant un AVC peut également se définir en fonction de ses causes cliniques et des symptômes provoqués.

Facteurs de risque	Risque relatif ou Odds ratio	Réduction du risque sous traitement spécifique
<b>1 - Infarctus cérébral et accident ischémique transitoire</b>		
<b>Facteurs non modifiables</b>		
Âge	Doublement du risque par décennie après 55 ans	-
Sexe masculin	Variable	-
Races noire et hispanique	Environ 2,0	-
Antécédent familial d'AVC	1,8	-
Petit poids de naissance	?	-
Facteurs génétiques	?	-
<b>Facteurs modifiables ou potentiellement modifiables</b>		
Pression artérielle	Doublement du risque pour chaque augmentation de 20 mmHg de la PA systolique ou de 10 mmHg de la PA diastolique	oui
Lipides	cholestérol total élevé	Voir texte
	HDL bas	1,5 à 2,5
Élévation de la lipoprotéine (a)	1,2	pas d'étude
Tabac	1,9	arguments indirects
Diabète	1,8 à 6,0	oui
Obésité	1,8 à 2,4	pas d'étude
Syndrome métabolique	2,1 à 2,5	pas d'étude
Sténose carotide asymptomatique	2,0	oui
Fibrillation auriculaire	2,6 à 4 selon l'âge	oui
Inactivité physique	1,3	arguments indirects
Traitement hormonal substitutif	1,3	oui
Contraception orale	2,1 à 4,0	-
Drépanocytose	200-300	oui
Alcool	1,7	-
Hyperhomocystéinémie	1,4	incertain
Amphétamines-cocaïne	environ 5,0	-
Cannabis	1,8	-
Syndrome d'apnées du sommeil	2,0 à 3,0	pas d'étude
Élévation de la LP-PLA <sub>2</sub>	environ 2	pas d'étude
Élévation de la CRP	1,7	pas d'étude
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	?	pas de bénéfice démontré des antibiotiques
<i>Helicobacter pylori</i>	1,5	
Maladie périodontique	2,9	pas d'étude
<b>2 - Hémorragie intracérébrale</b>		
Âge	doublement du risque par décennie	-
Sexe masculin	4,6	-
Hypertension artérielle	3,7 avec relation dose-effet	Oui
Alcool > 56 g/jour	3,4	-
Inactivité physique	1,4	arguments indirects
Tabac	?	pas d'étude
Diabète	?	pas d'étude
Hypocholestérolémie	voir texte	pas d'étude

Figure 14: Principaux risques modifiables et non modifiables en fonction du type d'AVC (source : Béjot et al, Médecine Sciences, 2009)

### 1.3. Physiopathologie et présentation clinique

Afin de définir de façon la plus précise possible ce qu'est un AVC, permettant notamment de mesurer tout l'enjeu de sa prise en charge à la phase aiguë, les causes et les symptômes de l'AVC vont maintenant être décrits.

#### 1.3.1. Etiologie

##### 1.3.1.1. Infarctus Cérébral

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'un IC, certaines pouvant être présentes en même temps. De plus, il faut tout de même noter que dans 25% des cas d'IC reste d'origine inconnue. Cinq étiologies principales sont reconnues pour l'IC, ces différentes étiologies étant plus ou moins fréquentes.

- *Une atteinte des grosses artères : macroangiopathies*

Cette étiologie est la plus courante. Les macroangiopathies peuvent être de trois ordres :

- Athérosclérose :
  - Cette étiologie représente 30% de la totalité des IC. Des plaques d'athérome vont se former sur les parois entraînant la sténose (rétrécissement) d'une artère.
  - L'athérosclérose entraîne un IC selon différents mécanismes :
    - Thromboembolique : un thrombus sur plaque va se fragmenter, provoquant une occlusion d'artère distale
    - Thrombotique : occlusion artérielle en raison de plaques d'athérome
    - Hémodynamique : diminution rapide du débit sanguin sur sténose serrée, beaucoup plus rare
  - L'athérosclérose bénéficie de localisations privilégiées sur les artères cérébrales : origine des carotides internes, siphons carotidiens, origine des artères sylviennes, origine des artères vertébrales, tronc basilaire, origine des artères perforantes
- Dissection des artères cervicoencéphaliques :
  - Cette étiologie est la plus fréquente chez les sujets jeunes (moins de 45 ans), dans 20% des cas. La dissection a lieu suite à la formation d'un hématome dans

la paroi de l'artère, ainsi responsable d'une sténose, voire même d'une occlusion de l'artère disséquée.

- Les origines de cette dissection sont diverses :
  - Post-traumatique (choc, HTA) ou spontanée
  - Malformation artérielle
- Macroangiopathies rares : peuvent être causées par un syndrome de vasoconstriction réversible (dû à un médicament ou un toxique, cannabis par exemple) ou une artérite (maladie des artères des membres inférieurs)
  
- *Une atteinte des petites artères : microangiopathies*
  - Infarctus dits « lacunaires »
    - Ces infarctus représentent 20% de la totalité des IC. Il s'agit d'un petit infarctus profond de moins de 15 mm de diamètre. Le principal facteur de risque d'infarctus lacunaire est l'HTA.
    - Tout comme l'athérosclérose, les infarctus lacunaires disposent de localisations privilégiées : noyaux gris centraux, capsule interne, pied de la protubérance
  - Microangiopathies rares : pouvant être causées par certaines maladies rares ou une artérite primitive du système nerveux central ou secondaire touchant les petites artères distales

- *Une cardiopathie emboligène*

Ces cardiopathies représentent environ 20% des IC, et sont les premières causes d'IC chez les moins de 45 ans. Elles sont le résultat d'une atteinte morphologique ou fonctionnelle du myocarde. Les cardiopathies emboligènes sont classées en fonction de leur risque de complication embolique : élevé, modéré, ou mal déterminé.

La fibrillation atriale est la cardiopathie emboligène la plus fréquente, soit environ 50% des cas. Ce mécanisme cardioembolique est évoqué dans le cas d'IC simultanés ou distincts dans des territoires artériels différents.

- *Un état prothrombotique*

Il s'agit d'une étiologie rare. Les états prothrombotiques sont des anomalies favorisant la formation d'un thrombus. Ces états peuvent être : une hémopathie, une coagulation intravasculaire disséminée ou un anticoagulant circulant.

- *Une maladie métabolique rare*

Ces maladies rares peuvent par exemple être : la drépanocytose (maladie héréditaire touchant l'hémoglobine des globules rouges), maladie de Fabry (maladie génétique rare caractérisée par un déficit en alpha-galactosidase lysosomiale, correspondant à une pathologie des petits vaisseaux), mitochondriopathies (déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale).

#### 1.3.1.2. Hémorragie Intracérébrale

Dans 50% des cas les HIC sont dues à une HTA chronique. Dans ce cas, l'hémorragie est secondaire à la rupture des artérioles perforantes causée par l'HTA. Dans 5 à 10% des cas, les HIC peuvent être causées par une malformation vasculaire. Les tumeurs cérébrales forment 5 à 10% supplémentaires des HIC, souvent l'hémorragie est révélatrice de la tumeur. Un trouble de l'hémostase peut être une autre cause. Ce trouble peut être d'origine acquise (prise d'anticoagulants, alcoolisme) ou d'origine congénitale (maladies hémophiliques). Dans le cas d'une origine acquise, dans 10% des cas les HIC sont causées par la prise d'antivitamine K (AVK), anticoagulant oral, sur le long terme. Les causes des HIC sont nombreuses, les étiologies présentées sont les étiologies les plus courantes.

La figure suivante (Figure 15) résume les principales étiologies rencontrées dans le cas d'un IC ou d'une HIC.

<b>Causes des infarctus cérébraux</b>
Athérosclérose des grosses artères
Cardiopathies emboligènes
Infarctus lacunaires
Autres causes
- dissections artérielles
- hémopathies et thrombophilies
- angéites du système nerveux central
- artériopathies non athéromateuses : Moya-Moya, dysplasies fibromusculaires, ectasies vertébro-basilaires
- causes toxiques : cannabis, cocaïne
- maladies génétiques rares
Causes indéterminées
<b>Causes des hémorragies intracérébrales</b>
HTA
Angiopathie amyloïde
Anomalies de la coagulation et de l'hémostase
Tumeurs cérébrales
Angéites cérébrales
Traumatismes crâniens
Maladies génétiques rares
Causes indéterminées

Figure 15 : Causes principales des AVC ischémiques (infarctus cérébraux) et hémorragiques (hémorragies intracérébrales) (source : Béjot et al, Médecine Sciences, 2009)

### 1.3.1.3. Accident Ischémique Transitoire

L'AIT est un déficit transitoire souvent lié à une ischémie focale du cerveau ou de la rétine, sans signe d'AVC à l'imagerie (aucune lésion constituée visible à l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)). L'AIT est un déficit neurologique brutal et régressant totalement en moins de 24 heures, souvent les symptômes durent moins d'une heure. Un AIT peut être un signal d'alarme annonciateur d'un futur AVC, le risque précoce d'IC est élevé (43). Tout comme pour un AVC, l'AIT doit être pris en charge en urgence et traité. Les traitements se résument principalement à la prise d'anticoagulants permettant de fluidifier le sang. En

effet, une prise en charge de l'AIT permet de diminuer le risque d'IC jusqu'à 80% (44). Afin de diminuer le risque d'IC, il est essentiel que les AIT soient pris en charge car environ 20% des IC sont précédés d'un AIT : 17% le jour de l'IC, 9% le jour précédent et 43% la semaine précédente (45).

L'étiologie est proche de celle des IC. Les AIT sont généralement causés par un mécanisme embolique (athérosclérose, cardiopathies emboligènes).

### 1.3.2. Symptômes

Les symptômes d'un AVC sont multiples et souvent mal connus de la population. Pourtant, la reconnaissance de ces symptômes est essentielle pour effectuer une prise en charge urgente optimale. Dans le cas d'un IC, les délais de prise en charge doivent être réduits au maximum pour les patients admissibles aux traitements de reperfusion, la reconnaissance des symptômes est donc un moment clé de la phase aigüe. Il faut également noter que la sémiologie pour les AIT est la même que pour les IC mais les symptômes sont généralement moins sévères.

Lors de l'apparition des symptômes les recommandations sont d'appeler le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU), autrement dit SAMU-Centre 15. Même si les symptômes sont multiples, des symptômes majeurs se détachent. Ainsi, ces symptômes peuvent être identifiés par les proches d'un patient à l'aide de l'acronyme VITE (Visage paralysé, Inertie d'un membre, Trouble de la parole, En urgence appelez le 15) (Figure 16), issu de l'acronyme anglais FAST (*Face, Arm, Speech, Time*) (46) (Figure 17). Ces acronymes font référence à la notion d'urgence liée à l'AVC. En effet chaque minute compte à la phase aigüe de l'AVC. Chaque minute de gagner augmente les chances de réduire les séquelles liées à l'atteinte neurologique associée au mécanisme de l'AVC. Au moment de l'appel au Centre 15, l'heure précise de début des symptômes, ou à défaut la dernière heure où le patient a été vu sans symptômes, sera recueillie afin de décider de l'orientation thérapeutique du patient, sous réserve de remplir les autres conditions d'éligibilité à la reperfusion (âge, degré de dépendance et/ou d'autonomie du patient, contraindication médicamenteuse, localisation de l'occlusion).

**Un seul signe suffit**

**AVC VITE LE 15 !**

**V**isage paralysé

**I**ntertie d'un membre

**T**rouble de la parole

**E**n urgence appelle le 15

L'AVC touche toutes les tranches d'âge. Il est important de connaître les symptômes. Ils apparaissent brutalement.

**Un seul signe, même régressif, suffit pour appeler le 15**

Chaque minute est essentielle !

Pour plus d'information sur l'AVC, parlez-en avec votre professionnel de santé et rendez-vous sur [www.avcvite15.com](http://www.avcvite15.com)

En France, un AVC survient toutes les 4 minutes  
 En France, l'AVC est responsable de 40 000 décès par an  
 En France, l'AVC touche 150 000 personnes par an

En collaboration avec France AVC Fédération Nationale BAYER

Figure 16: Campagne française d'information à la reconnaissance des symptômes d'un AVC sous l'acronyme VITE (source : [avcvite15.com](http://avcvite15.com))

Use the letters in "F.A.S.T." to spot stroke signs and know when to call 9-1-1.

<b>F</b>	<b>A</b>	<b>S</b>	<b>T</b>
<b>Face Drooping</b>	<b>Arm Weakness</b>	<b>Speech</b>	<b>Time to Call 9-1-1</b>
Does one side of the face droop or is it numb? Ask the person to smile. Is the person's smile uneven or lopsided?	Is one arm weak or numb? Ask the person to raise both arms. Does one arm drift downward?	Is speech slurred? Is the person unable to speak or hard to understand? Ask the person to repeat a simple sentence.	If the person shows any of these symptoms, even if the symptoms go away, call 9-1-1 and get them to the hospital immediately.

Figure 17 : Campagne américaine d'information à la reconnaissance des symptômes d'un AVC sous l'acronyme FAST (source : [strokeorganisation.org](http://strokeorganisation.org))

Le cerveau se compose d'un hémisphère droit et d'un hémisphère gauche, ainsi que de la fosse postérieure. Quatre grosses artères principales irriguent le cerveau : deux artères carotides internes et deux artères vertébrales (Figure 18). Lorsqu'une de ces artères se bouche (dans le cas d'un AVC ischémique), le cerveau est alors dépourvu d'oxygène, provoquant des symptômes et de potentielles séquelles. Selon l'artère touchée et la zone atteinte (hémisphères ou fosse), les symptômes sont différents (Figure 19).

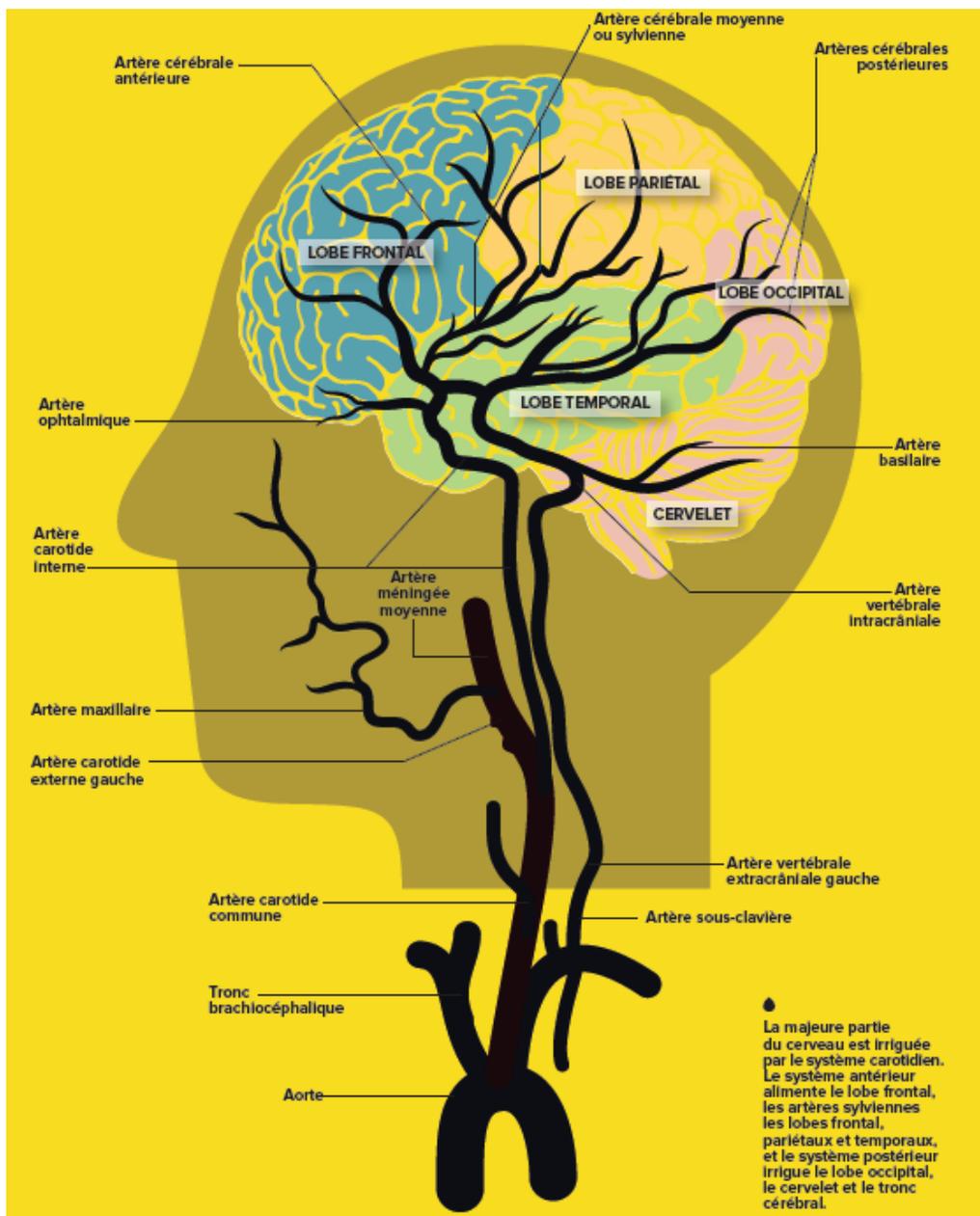


Figure 18 : Cartographie du cerveau (source : Cerveau & Psycho, mai 2016)

# Où est la lésion ?

## 1 LOBE FRONTAL

Il comprend quatre régions principales. Le cortex préfrontal prend en charge les fonctions exécutives (planification, jugement...). En cas de lésion, le patient présente un syndrome dit frontal avec des troubles du comportement, de la personnalité, du jugement et une apathie (perte d'initiative). L'aire de Broca gère la production du langage. Une lésion de cette région provoque un trouble de la production du langage nommé aphasie motrice ou de Broca. Quant aux cortex moteur et prémoteur, ils sont responsables du contrôle de nos mouvements (voir l'encadré page ci-contre).

## 2 LOBE PARIÉTAL

Il prend en charge la sensibilité de la moitié opposée du corps via les cortex sensoriel et somesthésique. En cas de lésion, le patient souffre de sensations anormales dans l'hémicorps opposé. Du côté droit, ce lobe participe aussi aux fonctions visuospatiales. S'il est lésé, le sujet ignore l'espace situé sur sa gauche : on parle d'héminégligence. De plus, en cas d'atteinte de l'hémisphère droit, le patient ne s'aperçoit pas de ses troubles : il est anosognosique.

## 3 LOBE TEMPORAL

Ce lobe gère la compréhension du langage, au niveau de l'aire de Wernicke (dans l'hémisphère gauche), le traitement des informations auditives via le cortex auditif, et des mécanismes de la mémorisation via le cortex associatif. Une lésion de ce cortex, à gauche, peut provoquer des troubles du langage caractérisés par une mauvaise compréhension ; on parle alors d'aphasie sensorielle ou de Wernicke.

## 4 LOBE OCCIPITAL

Le cortex visuel traite les données visuelles. En cas de lésion d'un seul côté, l'hémichamp visuel opposé se trouve amputé : c'est l'hémianopsie latérale homonyme. Un patient atteint dans le cortex visuel gauche et souhaitant reproduire un schéma ne dessinerait alors que sa partie droite. Quant aux AVC du cervelet et du tronc cérébral, ils sont très rares. Une lésion du premier peut provoquer des troubles de l'équilibre et du tonus musculaire, une lésion du second est souvent fatale, car le tronc cérébral contrôle les fonctions cardiaques et respiratoires.

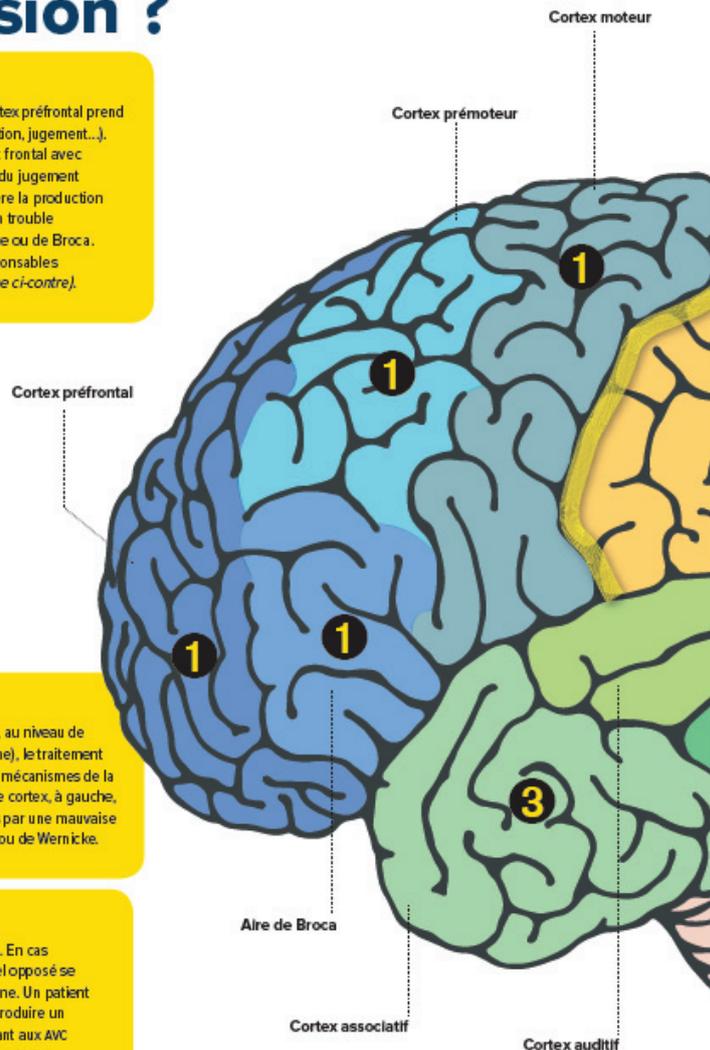


Figure 19 : Symptômes et séquelles en fonction de la zone du cerveau atteinte (source : Cerveau & Psycho, mai 2016)

Les principaux symptômes se manifestent de manière unilatérale et de façon soudaine, le patient peut développer un ou plusieurs des symptômes majeurs suivants (28,42) :

- Faiblesse ou engourdissement du visage, du bras et/ou de la jambe
- Déficit en sensibilité du visage, du bras et/ou de la jambe
- Perte de la vision unilatérale ou bilatérale (diplopie)
- Trouble de la compréhension et du langage (aphasie)
- Perte d'équilibre ou instabilité (vertiges), si associé à l'un des signes précédents
- Trouble de la coordination des mouvements (ataxie)

- Céphalée intense d'installation brutale

La reconnaissance des symptômes de manière précoce est essentielle pour une prise en charge efficace et efficiente du patient. En effet, dans le cas d'un patient éligible à la reperfusion, plus il sera traité rapidement et plus il diminuera ses chances de garder des séquelles. Du fait du volume important de patients touchés, environ 150 000 cas chaque année en France, et du risque de séquelles, le poids économique pour la société généré par l'AVC est très important.

#### 1.4. Un poids économique important : dépense majeure de santé

A l'échelle mondiale, l'AVC représente 2 à 4% des coûts de dépenses de santé et plus de 4% dans les seuls pays dits développés (47). Par exemple, sur la base des AVC survenus en 1997 aux Etats-Unis, le coût des dépenses de santé était de 40,9 milliards de dollars, soit 100 \$ par habitant chaque année (47). Cependant, malgré le poids économique de la pathologie dans nos sociétés, peu de projets de recherches sont financés par rapport à d'autres pathologies (Figure 20 et Figure 21).

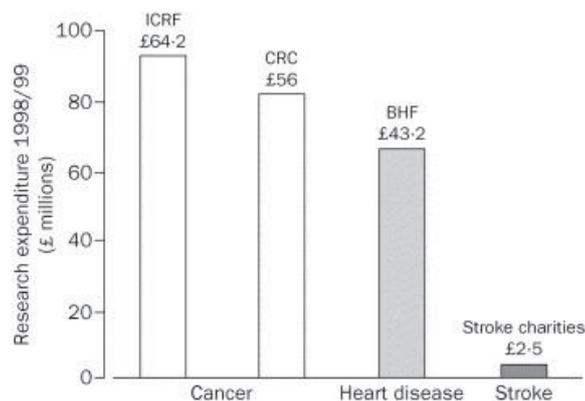


Figure 20: Financement de la recherche sur le cancer, les maladies coronariennes et l'AVC par les principaux organismes de financement au Royaume-Uni entre 1988 et 1999 (source : Rothwell, *The Lancet*, 2001)

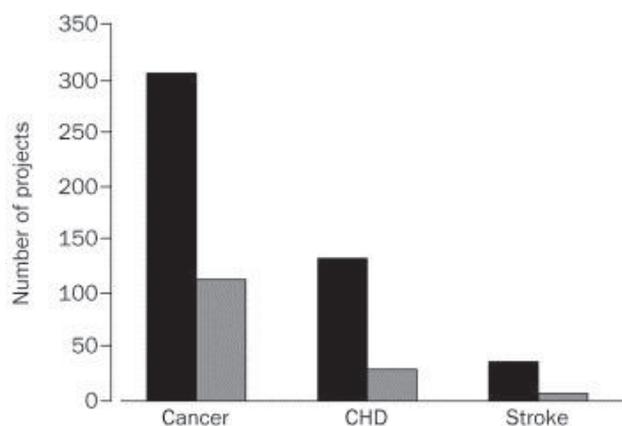


Figure 21 : Nombre de projets de recherche financés par l'Union Européenne portant sur le cancer, les maladies coronariennes ou l'AVC. En noir, quand la maladie a été incluse dans le résumé, en gris quand elle a été incluse dans le titre (source : Rothwell, The Lancet, 2001)

A l'échelle nationale, le rapport Fery-Lemonnier de 2009 (5) a permis de faire un état des lieux du coup de l'AVC. Ce rapport fait suite aux volontés politiques de sensibiliser la population à l'AVC et de réduire les séquelles des patients. Ces volontés sont ainsi développées dans l'objectif 72 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (48). Cet objectif 72 a pour volonté de « réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC ». Le rapport Fery-Lemonnier avait pour but « d'améliorer la prévention et la prise en charge de l'AVC, la formation et la recherche, communiquer auprès du public et des professionnels et suivre l'efficacité des mesures préconisées ». Pour mener à bien ces objectifs, un état des lieux du poids économique de l'AVC a été réalisé.

Du point de vue du handicap tout d'abord, en 2009, l'AVC représentait 225 000 personnes en affection longue durée (ALD) pour « accident vasculaire cérébral invalidant » au sein du régime général de l'assurance maladie. Ainsi, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France (5). Le coût de la prise en charge de l'AVC représentait 5,3 milliards d'euros en 2007, soit 3% de la totalité des dépenses de santé (49). En incluant les dépenses du secteur médico-social, les dépenses annuelles relatives à l'AVC s'élevaient à 8,3 milliards d'euros. Durant la première année suite à l'AVC, le coût moyen des cas incidents est de l'ordre de 16 686 € par patient. Pour les cas prévalents, le coût moyen est estimé à 8 099 € par patient (Figure 22), ce coût pouvant varier en fonction des séquelles (49).

Par ailleurs, 22,5% des patients avaient moins de 65 ans et pouvaient ainsi être considérés comme en âge de travailler. Parmi ces patients, 8% sont morts durant la première année ayant suivie l'AVC, soit 148,6 millions d'euros de revenus perdus (3 368 heures de travail). Les revenus perdus ont également été mesurés pour les patients ayant gardé une invalidité, un handicap altérant la reprise du travail ou affectant la productivité. Ces coûts indirects de l'AVC ont ainsi été mesurés pour un montant de 255,9 millions d'euros (49).

	Average cost per patient (€)	Total cost (€ millions)
<b>Statutory Health Insurance cost</b>		<b>4874.3</b>
<b>Incident cases</b>		
<b>Hospital, acute and rehabilitation/chronic care</b>	<b>10 064</b>	<b>1217.6</b>
Acute care for deceased patients	5133	76.7
Non-deceased patients:		
Acute care, initial admission	6610	701.3
Repeat acute care admission (first year, 9% of patients discharged alive)	1427	12.6
Rehabilitation/chronic care (first year, 27% of patients discharged alive)	16 821	427
<b>Other care for patients discharged alive</b>	<b>6730</b>	<b>714.1</b>
Patients covered by ALD (56%)	10 028	595.9
Patients not covered by ALD (44%)	2533	118.2
<b>All care incident cases</b>	<b>15 967</b>	<b>1931.7</b>
<b>Prevalent cases</b>		
Patients covered by ALD (56%)	10 908	2455.3
Patients not covered by ALD (44%)	2727	487.3
<b>All care prevalent cases</b>	<b>7288</b>	<b>2942.6</b>
<b>Private Costs</b>		
<b>414.6</b>		
<b>Incident cases</b>		
<b>Hospital flat rate per diem fee for accommodation (paid by all patients)</b>	192	29.8
<b>Private costs</b>		
Patients covered by ALD (annual deductible for outpatient care)	50	2.9
Patients not covered by ALD	1163.5	54.3
<b>All private costs incident cases</b>	<b>719</b>	<b>87</b>
<b>Prevalent cases</b>		
<b>Private costs</b>	454.5	102.3
Patients covered by ALD		
Patients not covered by ALD	1260	225.1
<b>All private costs prevalent cases</b>	<b>811</b>	<b>327.6</b>
<b>Total cost</b>		<b>5288.9</b>

Figure 22: Coût annuel de la prise en charge de l'AVC en France en 2007 (Chevreul et al, European Journal of Neurology, 2013)

L'AVC est donc une pathologie très coûteuse pour notre société, il s'agit même d'une des pathologies les plus coûteuses. Une meilleure connaissance de la pathologie, des populations

touchées et des mécanismes non cliniques de sa survenue sont donc essentiels, notamment dans le cas français, en réponse à l'objectif 72 de la loi de 2004.

## 2. Epidémiologie de l'AVC : un phénomène de grande échelle

L'épidémiologie, comme cela a été exposé précédemment, est un des piliers de la santé publique. La santé publique a pour objectif de réduire l'impact d'une pathologie dans une société. L'AVC est très coûteux en termes de prise en charge des patients à la phase aiguë, mais également après l'accident, sur les soins de réadaptation et la prise en charge des séquelles. Une meilleure connaissance du nombre de cas, de la mortalité de la pathologie, est nécessaire afin de correctement appréhender les enjeux de l'AVC. L'épidémiologie de l'AVC sera présentée à une échelle globale, internationale, et nationale. Cet état des lieux semble essentiel afin de comprendre l'AVC à une échelle plus locale.

### 2.1. Epidémiologie internationale : des inégalités spatiales liées au niveau de développement ?

A l'échelle mondiale, l'incidence d'AVC est en constante augmentation depuis 1990. Cependant, cette augmentation du nombre de cas est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. De la même façon, la prévalence augmente, mais est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (50). Par ailleurs, l'incidence et la prévalence sont plus élevées pour les AVC ischémiques par rapport aux AVC hémorragiques (Figure 23).

		Female		Male	
		1990	2013	1990	2013
IS	Incident	2.14 (1.96–2.33)	3.28 (3.06–3.52)	2.17 (2.05–2.33)	3.62 (3.43–3.85)
	Prevalent	4.86 (4.56–5.19)	8.66 (8.32–9.00)	5.18 (4.93–5.46)	9.65 (9.27–10.05)
HS	Incident	0.86 (0.79–0.92)	1.53 (1.42–1.63)	1.03 (0.96–1.09)	1.84 (1.72–1.94)
	Prevalent	1.78 (1.67–1.87)	3.36 (3.23–3.51)	2.11 (2.02–2.22)	4.00 (3.81–4.17)

Figure 23 : Nombre de femmes et d'hommes ayant un AVC (AVC ischémique (IS) ou hémorragique (HS)) en 1990 et 2013 à l'échelle mondiale (Intervalle de confiance de 95%) (source : Barker-Collo et al, *Neuroepidemiology*, 2015)

La morbidité de l'AVC peut être mesurée grâce à l'espérance de vie corrigée de l'incapacité, de l'acronyme anglais DALYs (disability-adjusted life-years). DALY est une mesure de la morbidité globale, elle correspond au nombre cumulé d'années de vie perdues en raison d'une mauvaise santé, d'un handicap ou d'une mort précoce. En termes de mortalité et de DALYs, une augmentation est également notable (51). En 2013, l'AVC était la seconde cause de décès dans le monde, soit quasiment 12% de la mortalité totale, après les cardiopathies ischémiques (14,8%). L'AVC était également considéré comme la troisième cause de handicap, représentant 4,5% des DALYs de toutes causes (51). Le nombre de personnes décédées des suites d'un AVC ou ayant gardées un handicap est en constante augmentation. L'étude *Global Burden of Disease* (GBD) a ainsi permis de prouver que cette augmentation était significative entre 1990 et 2013. De ce fait, en 2013 (51):

- 25,7 millions de personnes ont survécu à un AVC, dont 71% d'AVC ischémique
- 6,5 millions de personnes sont décédées, dont 51% d'un AVC ischémique
- 113 millions de DALYs ont été causées par un AVC
- 10,3 millions d'AVC supplémentaires par rapport à 1990

En termes de répartition à l'échelle mondiale, des différences sont notables, notamment sur l'augmentation de l'incidence dans les pays en voie de développement. Les taux les plus élevés de DALYs en 2013 étaient ainsi visibles en Russie et dans les pays d'Europe de l'Est (Figure 24). La prépondérance de l'AVC continue de résider dans les pays en voie de développement, avec 75,2 % des décès dus à un AVC et 81,0 % des DALYs causées par un AVC. Par ailleurs, une tendance inverse est à noter entre les pays développés et les pays en voie de développement, avec une augmentation significative des DALYs et des décès dans les pays en développement,

et aucun changement mesurable dans la contribution proportionnelle des DALYs et des décès dus à un AVC dans les pays dits développés (52).

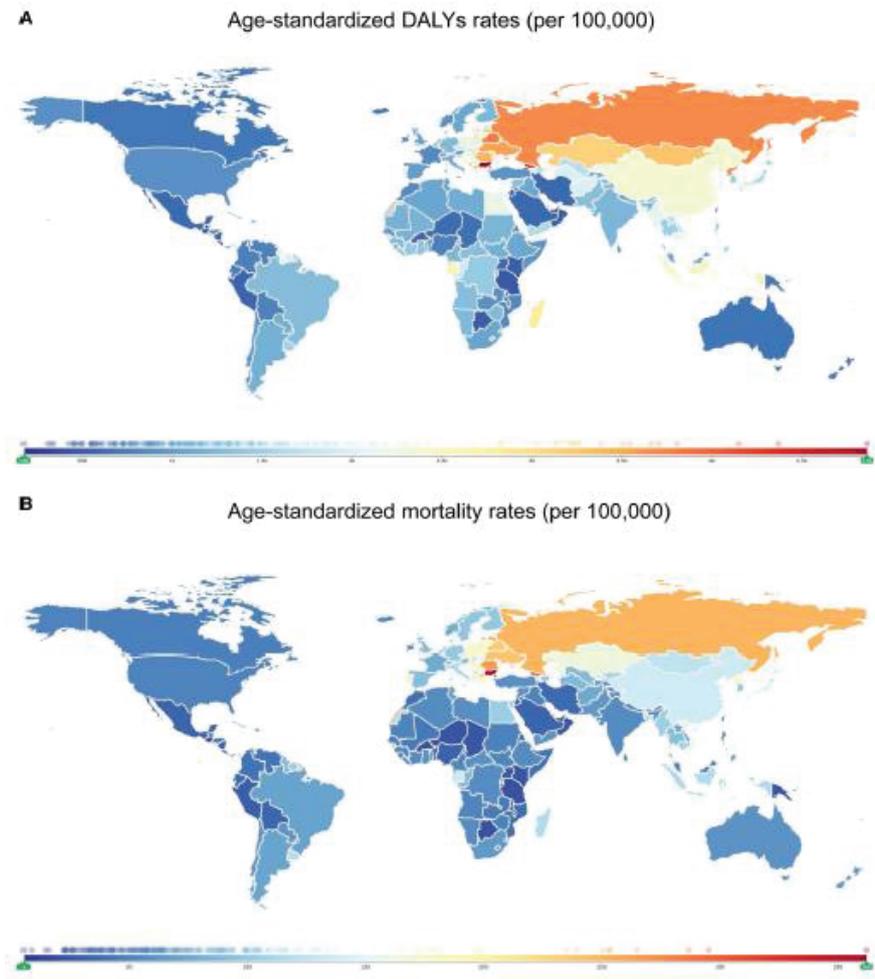


Figure 24 : DALYs et mortalité ajustés sur l'âge pour 100 000 personnes par an en 2013 (source : Feigin et al, *Circulation*, 2017)

Plus spécifiquement, les AVC ischémiques et hémorragiques (mortalité, prévalence et incidence), ajustés selon l'âge, sont inégalement répartis selon les continents, mais également à l'intérieur des continents, selon les pays (52). Pour les AVC ischémiques (Figure 25), dans les pays dits développés, le taux de prévalence est le plus élevé, notamment en Amérique du Nord et plus particulièrement aux Etats-Unis avec des taux entre 1 015 et 1 184 cas pour 100 000 personnes. Au contraire, les taux les plus faibles sont visibles dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie) avec des taux allant jusqu'à 339 cas pour 100 000 personnes.

Cependant les taux de mortalité les plus élevés sont mesurés en Russie et au Kazakhstan (entre 124 et 174 pour 100 000), au contraire, malgré une prévalence élevée, les taux les plus faibles sont notables en Amérique du Nord, mais également en Europe occidentale (Figure 25). Pour les AVC hémorragiques (Figure 26), les taux de prévalences les plus élevés, comme pour les AVC ischémiques, sont mesurés aux Etats-Unis (entre 232 et 270 cas pour 100 000 personnes) et les plus faibles en Amérique Latine, Afrique, Europe et Asie. Les taux de mortalité les plus élevés sont mesurés en Mongolie et à Madagascar.

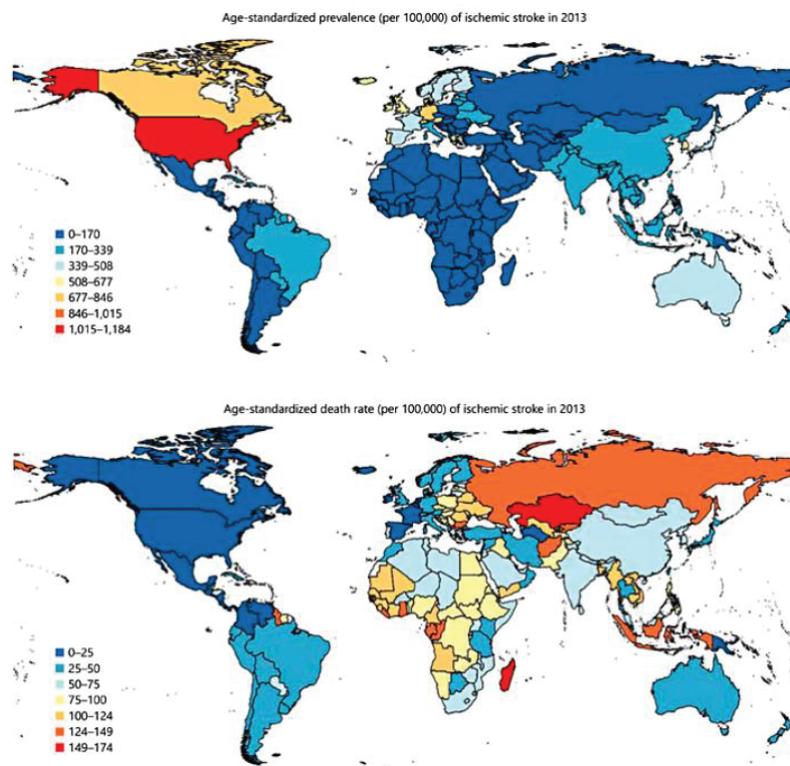


Figure 25 : Prévalence et mortalité des AVC ischémiques standardisées sur l'âge en 2013, pour 100 000 personnes (source : Feigin et al, Neuroepidemiology, 2019)

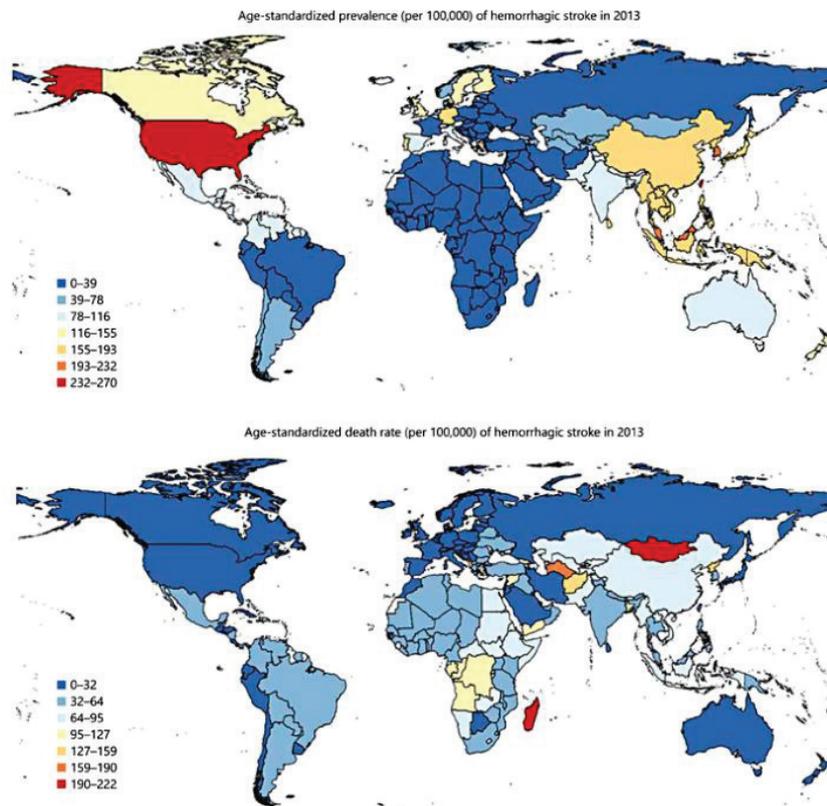


Figure 26 : Prévalence et mortalité des AVC hémorragiques standardisées sur l'âge en 2013, pour 100 000 personnes (source : Feigin et al, Neuroepidemiology, 2019)

Par ailleurs, quand il s'agit d'étudier la part de chaque pays dans la proportion de DALYS, l'AVC est la seconde cause de DALYS dans les pays dits développés et en voie de développement. Encore une fois, la Russie et les pays d'Europe de l'Est sont plus représentés (Figure 27).

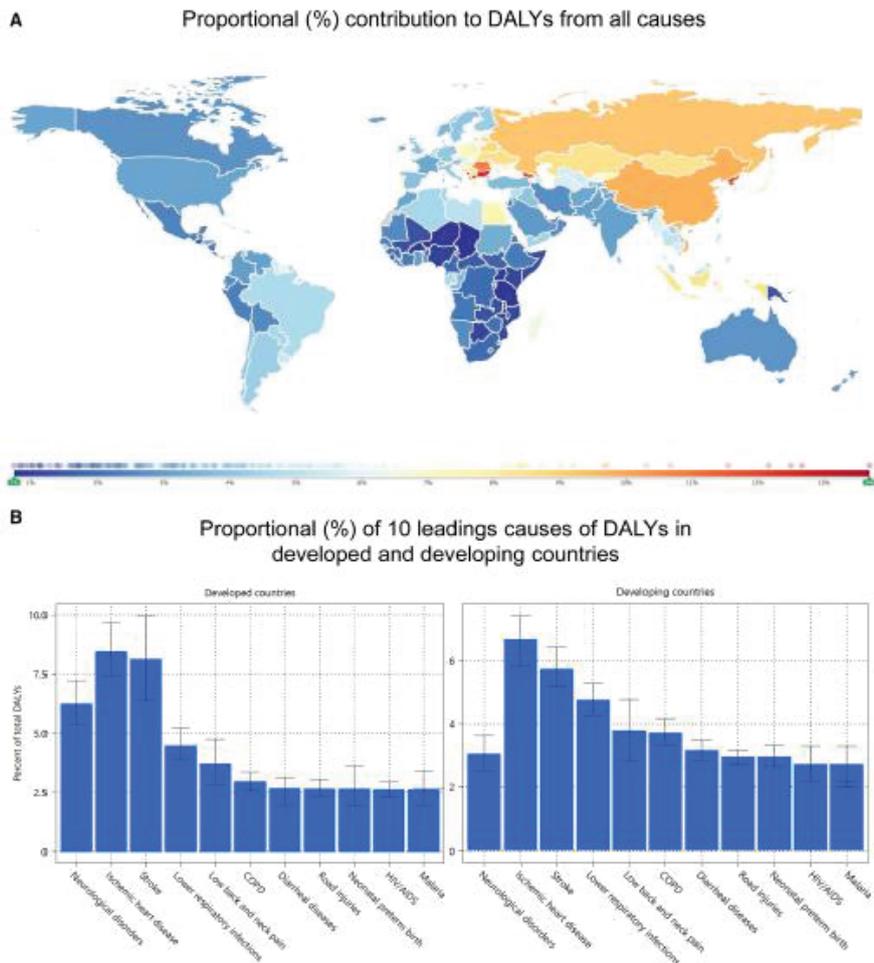


Figure 27 : Contribution proportionnelle (%) des DALYs causées par un AVC par rapport aux DALYs totales en 2013, ajustées sur l'âge (source : Feigin et al, Circulation, 2017)

Cette répartition inégale des AVC selon les continents et les pays questionne sur les causes, notamment liées aux modes de vie pour ce qui est de l'incidence et de l'organisation de la prise en charge, du système de soins et du niveau de développement pour la question de la mortalité liée à l'AVC. A l'échelle du globe, la France fait partie des pays avec les plus faibles taux. Cependant, il n'empêche que le nombre de cas reste important, l'AVC étant la première cause de handicap et la troisième cause de décès, toutes pathologies confondues.

## 2.2.Epidémiologie nationale

### 2.2.1. Des répartitions territoriales et démographiques inégales

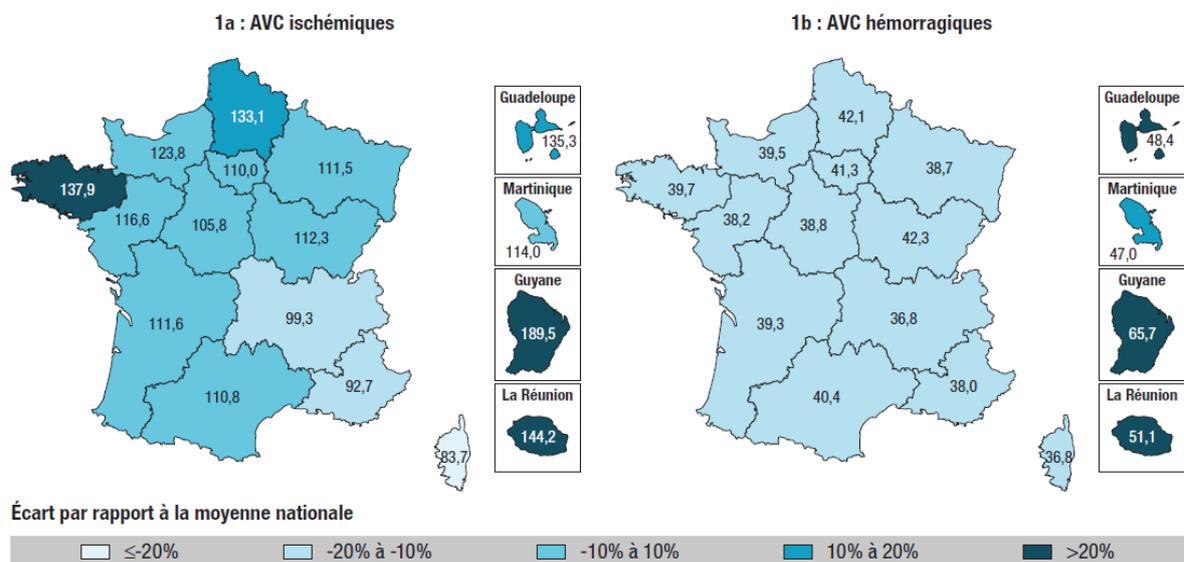
Près de 150 000 personnes ont fait l'objet d'une hospitalisation pour AVC (110 000) ou AIT (33 000) en France en 2014. Les patients de moins de 65 ans hospitalisés pour AVC représentaient presque 28 000 hospitalisations, soit 40 % des patients victimes d'un AVC, et près de 30 % des AIT (Figure 28). Le taux standardisé de patients hospitalisés pour AVC augmentait avec l'âge (50,8 pour 100 000 chez les moins de 65 ans contre 693,3 pour 100 000 chez les plus de 65 ans) (53). Les hommes étaient hospitalisés plus tôt que les femmes : 6 ans plus tôt tous AVC confondus, jusqu'à 7 ans pour les AVC ischémiques. Par ailleurs, les hommes, à âge égal, avaient un taux d'AVC 1,5 fois plus élevé que les femmes. Quasiment 71 % des patients étaient hospitalisés pour un AVC ischémique, et avaient une hospitalisation plus courte de deux jours que les patients hospitalisés pour AVC hémorragiques (25 %). Les patients hospitalisés en Unité Neurovasculaire (UNV) représentaient 43,1 % des AVC, parmi eux près de 85% étaient hospitalisés en Unité de Soins Intensifs Neurovasculaire (USINV). La proportion de patients hospitalisés en UNV pour AVC ischémiques était plus importante (51,5 %) que celle pour AVC hémorragiques (33,2 %), par ailleurs ces patients étaient plus jeunes : 53,2 % de moins de 65 ans contre 39,8 % de plus de 65 ans (53).

	AVC ischémiques			AVC hémorragiques			AVC non précisés			Total AVC			AIT		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Nombre de patients hospitalisés, N (%)	39 978 (50,8)	38 655 (49,2)	78 633	14 087 (51,2)	13 439 (48,8)	27 526	1 879 (43,9)	2 400 (56,1)	4 279	55 944 (50,7)	54 494 (49,3)	110 438	15 402 (47,2)	17 230 (52,8)	32 632
Classe d'âge en années, N (%)															
[0-14]	51 (0,1)	30 (0,1)	81 (0,1)	134 (1,0)	82 (0,6)	216 (0,8)	24 (1,3)	11 (0,5)	35 (0,8)	209 (0,4)	123 (0,2)	332 (0,3)	24 (0,2)	13 (0,1)	37 (0,1)
[15-24]	113 (0,3)	151 (0,4)	264 (0,3)	166 (1,2)	106 (0,8)	272 (1,0)	6 (0,3)	8 (0,3)	14 (0,3)	285 (0,5)	265 (0,5)	550 (0,5)	92 (0,6)	104 (0,6)	196 (0,6)
[25-34]	385 (1,0)	370 (1,0)	755 (1,0)	296 (2,1)	246 (1,8)	542 (2,0)	10 (0,5)	23 (1,0)	33 (0,8)	691 (1,2)	639 (1,2)	1 330 (1,2)	278 (1,8)	395 (2,3)	673 (2,1)
[35-44]	1 200 (3,0)	906 (2,3)	2 106 (2,7)	638 (4,5)	593 (4,4)	1 231 (4,5)	38 (2,0)	55 (2,3)	93 (2,2)	1 876 (3,4)	1 554 (2,9)	3 430 (3,1)	818 (5,3)	721 (4,2)	1 539 (4,7)
[45-54]	3 438 (8,6)	1 788 (4,6)	5 226 (6,6)	1 437 (10,2)	1 173 (8,8)	2 610 (9,5)	121 (6,4)	89 (3,7)	210 (4,9)	4 996 (8,9)	3 050 (5,6)	8 046 (7,3)	1 648 (10,7)	1 248 (7,2)	2 896 (8,9)
[55-64]	7 064 (17,7)	2 882 (7,5)	9 946 (12,6)	2 248 (16,0)	1 523 (11,3)	3 771 (13,7)	286 (15,2)	138 (5,7)	424 (9,9)	9 598 (17,2)	4 543 (8,3)	14 141 (12,8)	2 658 (17,3)	1 755 (10,2)	4 413 (13,5)
[65-74]	9 463 (23,6)	5 439 (14,0)	14 902 (19,0)	2 912 (20,6)	1 839 (13,7)	4 751 (17,2)	350 (18,7)	257 (10,7)	607 (14,2)	12 725 (22,7)	7 535 (13,8)	20 260 (18,3)	3 288 (21,3)	2 632 (15,3)	5 920 (18,1)
[75-84]	11 314 (28,3)	11 946 (30,9)	23 260 (29,6)	3 894 (27,6)	3 935 (29,3)	7 829 (28,4)	557 (29,6)	677 (28,2)	1 234 (28,8)	15 765 (28,2)	16 558 (30,4)	32 323 (29,3)	4 135 (26,8)	5 055 (29,3)	9 190 (28,2)
85 ans et plus	6 950 (17,4)	15 143 (39,2)	22 093 (28,1)	2 362 (16,8)	3 942 (29,3)	6 304 (22,9)	487 (25,9)	1 142 (47,6)	1 629 (38,1)	9 799 (17,5)	20 227 (37,1)	30 026 (27,2)	2 461 (16,0)	5 307 (30,8)	7 768 (23,8)
Âge en années, moyenne (écart type)	70,9 (14,1)	77,8 (14,3)	74,3 (14,6)	68,6 (17,1)	72,8 (17,3)	70,7 (17,3)	73,1 (15,8)	79,7 (15,0)	76,8 (15,7)	70,4 (15,0)	76,7 (15,3)	73,5 (15,5)	68,9 (15,6)	73,8 (16,4)	71,5 (16,2)
Durée de séjour en jours, moyenne (écart type)	11,0 (11,1)	12,0 (11,1)	11,5 (11,1)	13,7 (19,2)	13,6 (17,8)	13,6 (18,5)	9,6 (12,4)	9,0 (9,4)	9,2 (10,9)	11,6 (13,7)	12,2 (13,1)	11,9 (13,4)	5,2 (4,8)	5,7 (5,0)	5,5 (4,9)
Comorbidités associées*, N (%)															
Atteinte neurologique motrice	20 190 (50,5)	21 144 (54,7)	41 334 (52,6)	5 204 (36,9)	4 832 (35,0)	10 036 (36,5)	455 (24,2)	626 (26,1)	1 081 (25,3)	25 849 (46,2)	26 602 (48,8)	52 451 (47,5)	3 004 (19,5)	3 601 (20,9)	6 605 (20,2)
ou aphasie															
Atteinte neurologique motrice	17 034 (42,6)	17 627 (45,6)	34 661 (44,1)	4 617 (32,8)	4 263 (31,7)	8 880 (32,3)	362 (19,3)	508 (21,2)	870 (20,3)	22 013 (39,4)	22 398 (41,1)	44 411 (40,2)	1 819 (11,8)	1 868 (10,8)	3 686 (11,3)
Aphasie	7 766 (19,4)	9 205 (23,8)	16 971 (21,6)	1 932 (13,7)	1 826 (13,6)	3 758 (13,7)	164 (8,7)	234 (9,8)	398 (9,3)	9 862 (17,6)	11 265 (20,7)	21 127 (19,1)	1 472 (9,6)	2 096 (12,2)	3 568 (10,9)
Létalité hospitalière brute, N (%)	2 954 (7,4)	4 171 (10,8)	7 125 (9,1)	3 785 (26,9)	4 163 (31,0)	7 948 (28,9)	258 (13,7)	413 (17,2)	671 (15,7)	6 997 (12,5)	8 747 (16,1)	15 744 (14,3)	79 (0,5)	96 (0,6)	175 (0,5)
Létalité hospitalière standardisée** sur l'âge, (%)	8,9	9,2	9,1	28,0	29,6	28,9	16,0	15,5	15,7	14,0	14,6	14,3	0,6	0,5	0,5
Taux brut de patients hospitalisés (pour 100 000)															
Tous âges	125,0	113,6	119,1	44,1	39,5	41,7	5,9	7,1	6,5	174,9	160,2	167,3	48,2	50,6	49,4
<65 ans	45,6	22,6	34,0	18,3	13,7	16,0	1,8	1,2	1,5	65,7	37,5	51,6	20,5	15,6	18,1
≥65 ans	543,4	469,6	500,9	179,7	140,3	157,0	27,3	30,0	28,8	750,4	639,9	686,8	193,7	187,6	190,2
Taux standardisés*** de patients hospitalisés (pour 100 000)															
Tous âges	137,6	91,8	112,8	48,4	33,5	39,9	6,7	5,5	6,1	192,7	130,8	158,8	52,7	42,5	47,2
<65 ans	45,8	21,9	33,5	18,4	13,4	15,8	1,8	1,2	1,5	66,0	36,4	50,8	20,7	15,2	17,9
≥65 ans	592,1	437,6	505,3	196,9	133,0	159,0	30,8	27,2	28,9	819,8	597,9	693,1	211,3	177,5	192,2

\* Certains patients présentaient plusieurs comorbidités. \*\* Taux standardisés sur l'âge des patients hospitalisés pour AVC en 2014. \*\*\* Taux standardisés sur l'âge de la population française de 2010. Source : PMSI, base nationale 2014 (Atih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

Figure 28 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour AVC, par type et total, ou AIT en France en 2014 (source : Lecoffre et al, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2017)

Au niveau territorial, des disparités existent entre régions (Figure 29). Les régions d'outre-mer, et particulièrement la Guyane et La Réunion ont les taux standardisés d'hospitalisation les plus élevés. En 2014, la Guyane comptait 189,5 hospitalisés pour 100 000 habitants pour AVC ischémiques et 65,7 pour AVC hémorragiques, ce qui est en fait la région avec la plus forte hospitalisation. Logiquement, les hospitalisations pour AVC ischémiques sont plus importantes que pour AVC hémorragiques. Au niveau métropolitain, la Bretagne enregistre les taux d'hospitalisation les plus élevés avec 137,9 hospitalisations pour 100 000 habitants pour AVC ischémiques, avec écart par rapport à la moyenne nationale de plus de 20 %. La région Rhône-Alpes comptait parmi les taux d'hospitalisation les plus faibles, pour les deux pathologies. Les inégalités spatiales d'hospitalisation des AVC hémorragiques sont nettement visibles entre métropole et outre-mer : en métropole, malgré quelques différences entre les taux d'hospitalisations, l'écart à la moyenne nationale est inférieur, compris entre -20 % et -10 %, en outre-mer cet écart est supérieur à la moyenne des hospitalisations de 10 % à plus de 20 %.



\* Taux standardisés pour 100 000 habitants (standardisation sur l'âge de la population française de 2010).  
Source : PMSI, base nationale 2014 (Atih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

Figure 29 : Taux standardisés régionaux de patients hospitalisés pour AVC en France en 2014 (source : Lecoffre et al, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2017)

En six ans, entre 2008 et 2014, les patients hospitalisés pour AVC sont passés de d'environ 97 000 à 110 000, soit une augmentation de presque 14 %. L'hospitalisation des AVC

ischémiques a augmenté de 32,8 % contre 2 % pour les AVC hémorragiques. L'évolution des pratiques pour la prise en charge et pour le traitement, ainsi que les campagnes de sensibilisation grand public et des personnels soignants sont certainement une des explications de la forte augmentation des hospitalisations, notamment pour les AVC ischémiques. Preuve de l'évolution des pratiques, notamment suites aux recommandations de l'HAS, le taux de patients hospitalisés en UNV a plus que doublé passant de 20,3 % à 51,5 % en 2014 pour les AVC ischémiques. Par ailleurs, la durée moyenne de séjour a diminué, quel que soit le sexe et l'âge du patient. Toutefois, l'âge moyen d'hospitalisation est resté stable, de l'ordre de 74 ans pour les AVC ischémiques et il a légèrement augmenté pour les AVC hémorragiques. Pour les AVC hémorragiques, le taux d'hospitalisation en UNV a également significativement augmenté passant de 13,9 % à 33,2 % en 2014.

### **2.2.2. Recensement des cohortes et registres existants en France**

La connaissance de l'épidémiologie nationale et régionale est notamment permise grâce aux différents registres et cohortes mis en place en France. Ces registres sont la preuve de l'intérêt grandissant pour l'étude et l'amélioration de la prise en charge des AVC en France. En effet, ces registres sont relativement récents. Ces différents registres, cohortes, incluent des AVC et AIT confirmés. La population à inclure est clairement définie à l'aide de critères (géographiques ou cliniques principalement) et un suivi des patients pour connaître le diagnostic évolutif est généralement effectué. Cette section a pour but de présenter quelques registres et cohortes, mais ne se veut pas exhaustive :

- Le registre dijonnais : plus ancien registre français, mis en place en 1985. Ce registre inclut tous les patients de plus de 1 mois ayant un AVC ou un AIT, résidents à Dijon, c'est-à-dire une population urbaine d'un peu plus de 150 000 personnes. Entre 180 et 230 patients sont inclus chaque année (54).
- Le registre du pays de Brest : mis en place en 2008. Ce registre couvre un bassin de population de plus de 380 000 personnes (79 communes). Les patients inclus sont âgés de plus de 15 ans au moment du diagnostic. Ce diagnostic est celui d'un AVC, ischémique ou hémorragique, confirmé. Entre 800 et 900 patients sont inclus chaque année.

- Le registre de Lille : mis en place en 2008. Ce registre inclut les patients de 35 ans ou plus vivant à Lille et dans les villes voisines de Lomme et Hellemmes, soit plus de 230 000 habitants. Ce registre inclut les patients ayant un diagnostic confirmé d'AVC, ischémique ou hémorragique. Au 31 décembre 2015, 2426 patients avaient été inclus (55).
- L'observatoire aquitain des AVC : mis en place en 2011 sur toute la région Aquitaine, soit plus de 3 000 000 de personnes. Tous les patients ayant un diagnostic d'AVC confirmé, de plus de 18 ans, admis dans un établissement de santé aquitain accueillant plus de 30 AVC par an ont été inclus (56). Près de 5000 AVC sont attendus à l'inclusion chaque année.
- ERMANCIA - Cohorte de patients victimes d'un accident vasculaire cérébral dans une population noire des Caraïbes. Cette cohorte a été mise en place entre 1999 et 2012. Les patients, de plus de 18 ans, ont été inclus suite à leur admission dans un hôpital de la Martinique pour AVC. Plus de 1000 patients constituent cette cohorte.
- NormandySTROKE - Observatoire et Cohorte des AVC de Caen-Normandie Métropole. Cette cohorte inclut tous patients ayant eu un AVC ou AIT sur 3 ans, soit environ 800 cas envisagés par an, dans l'aire géographique de Caen-Métropole (urbain, semi-urbain, rural), soit environ 390 000 habitants. L'observatoire a été mis en place à la fin de l'année 2018.

Le nombre de registres et de cohortes se multiplie, c'est un apport majeur pour améliorer nos connaissances de la pathologie en France. Cependant, une limite peut être l'homogénéité des critères d'inclusion de ces différents registres. En effet, pour le seul cas des AIT par exemple, seuls le registre dijonnais et l'observatoire de Caen Métropole les incluent. Des efforts sont donc encore à faire en France pour permettre un panorama complet et exhaustif des AVC et AIT de notre territoire.

### 2.3. Une stratégie nationale de santé : le plan quadriennal AVC

Le plan « d'actions national AVC 2010-2014 » est issu d'une réflexion nationale dans le but de « structurer l'intervention rapide et adaptée en urgence de toute suspicion d'AVC et de

favoriser la limitation des séquelles par la coordination des acteurs impliqués et le développement des technologies sur l'ensemble du territoire » (57). Le « plan AVC » comprend trois volets :

- un document stratégique « Stratégie AVC 2010-2014 » qui présente les objectifs du plan
- un « Programme d'actions nationales et régionales », dont les actions relèvent soit de l'échelon national (Etat, agences, institutions nationales), soit des agences régionales de santé. Ce programme comprend 17 actions (dont onze comprennent 31 sous actions)
- une « boîte à outils » comprenant des éléments de méthodes, existant ou pouvant être créés, pour les acteurs. Cette boîte à outils inclut les dispositions de gouvernance, de suivi et d'évaluation du plan.

Ce plan AVC a pour volonté de répondre à l'objectif 72 de la loi du 9 août 2004n c'est-à-dire « réduire la fréquence et la gravité des séquelles liées aux AVC ». Pour atteindre cet objectif, des objectifs généraux sont développés dans le plan AVC structurés autour d'une « politique globale de qualité globale de prise en charge de l'AVC » (58). Ces objectifs sont les suivants :

- Développer la prévention et l'information pour prévenir les AVC et en limiter les séquelles
- Améliorer l'organisation de la prise en charge des AVC, de l'urgence au retour à domicile ou au secteur médico-social
- Améliorer (adapter et valoriser) l'offre de rééducation, réadaptation et réinsertion
- Mettre en œuvre une politique de recherche dans le domaine de l'AVC
- Développer la réflexion éthique
- Faciliter l'accompagnement des malades et l'action des associations de patients
- Contribuer à faire changer le regard social sur le handicap.

Pour cela le plan AVC s'organise autour de 4 axes structurant :

- Améliorer la prévention et l'information de la population avant, pendant et après l'AVC

- Mettre en œuvre des filières de prise en charge et les systèmes d'information adaptés
- Assurer l'information, la formation et la réflexion des professionnels
- Promouvoir la recherche et veiller aux équilibres démographiques

Le plan AVC 2010-2014 avait pour but de structurer l'intervention. La prise en charge de l'AVC est au cœur des réflexions menées dans le cadre de ce plan. Nous allons maintenant décrire le système de prise en charge français, ses évolutions et les différentes étapes de la prise en charge ayant pour objectif de tendre vers une prise en charge optimale. Cette description de la prise en charge a pour intérêt une meilleure compréhension du système, afin notamment de cibler les process pouvant être améliorés.

### **3. La prise en charge de l'AVC en France**

Le parcours de santé des patients victimes d'AVC se compose de plusieurs séquences : la phase préhospitalière, avec un enjeu de transfert urgent vers une unité neurovasculaire (UNV), puis l'hospitalisation en aigüe, avec la prise en charge thérapeutique en urgence et, enfin, le retour à domicile directement ou après un séjour en service de soins de suite et réadaptation (SSR) généraliste ou spécialisé en neurologie. Notre approche a été menée à la phase préhospitalière, durant la phase aigüe, jusqu'au traitement du patient. De ce fait, une attention particulière sera portée à décrire la prise en charge de l'AVC, à travers les structures et les acteurs impliqués, lors de cette phase spécifiquement.

#### **3.1.Approche globale**

L'AVC a la particularité d'être une pathologie à la fois aigüe et chronique. En effet, lorsque l'AVC est étudié de manière globale, sa prise en charge se divise en trois phases.

##### **3.1.1. Prévention**

La prévention correspond à l'ensemble des mesures mises en place pour faire face aux risques des maladies. La prévention, dite primaire, intervient avant l'apparition de la maladie. Afin de mettre en place une prévention efficace, il est nécessaire d'avoir une très bonne

connaissance épidémiologique de la maladie (14). La prévention figure comme l'un des axes de la stratégie nationale de santé énumérée dans la loi santé (48). Ainsi, par le biais de la prévention, la loi de santé a pour objectifs (59):

- De réduire les inégalités sociales et géographiques de santé, c'est-à-dire mettre en place des prises en charge globales par l'intermédiaire de la promotion de la santé, de l'éducation thérapeutiques, de parcours pour les maladies chroniques, de programmes handicap et perte d'autonomie, de prise en charge de l'entourage, par exemple.
- D'améliorer l'évaluation et la gestion des risques sanitaires « en réorganisant les dispositifs de veille et en développant l'expertise indépendante » (59)

Les maladies cardiovasculaires forment un volet important de la prévention en France. Dans le cas de l'AVC, la prévention a pour but de diminuer l'exposition aux facteurs de risque afin de réduire l'incidence des AVC, mais également d'informer la population pour améliorer la prise en charge des patients, notamment afin de reconnaître rapidement les symptômes. Pour diminuer l'exposition aux facteurs de risque, une information du public sur les comportements sains à adopter est essentielle (Figure 30). Pour ce qui est de la reconnaissance des symptômes, des campagnes grand public ont été menées (Figure 31).

**10**  
FACTEURS de risque potentiellement modifiables sont associés à 90% du risque d'AVC. (Etude Interstroke, actualisée 2016)

**il est recommandé de :**

- Contrôler l'hypertension artérielle
- Perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité
- Éviter de fumer. Si vous fumez, demandez de l'aide pour arrêter (3989, <http://www.tabac-info-service.fr>)
- Pratiquer régulièrement une activité physique (au moins 30 mn par jour, 5 jours par semaine ou plus) et réduire la sédentarité
- Équilibrer son alimentation, consommer des fruits et légumes et réduire sa consommation de sel
- Limiter sa consommation d'alcool
- Suivre et surveiller le traitement prescrit en cas d'affection cardiaque préexistante telle que la fibrillation auriculaire
- Contrôler le diabète ou une dyslipidémie
- Réduire l'exposition au stress
- Surveiller son taux de cholestérol




 @MinSoliSante


 MINISTÈRE  
DES SOLIDARITÉS  
ET DE LA SANTÉ  
République Française

Figure 30 : Affiche grand public sur les facteurs de risque de l'AVC (source : solidarites-sante.gouv.fr, 2017)

**AVC, AGISSEZ !**

- Hypertension artérielle
- Arythmie cardiaque

**2 causes principales** de survenue des **Accidents Vasculaires Cérébraux**

Un geste simple, faites vérifier **votre tension** et **votre pouls**  
Parlez-en à votre **médecin**

Plus d'informations sur [www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr](http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr)

**CHAQUE MINUTE COMPTE**

Vous ressentez **brutalement** une **faiblesse** d'un côté du corps, une **paralysie** du bras, du visage, une **difficulté à parler...**

...c'est peut-être un **AVC Accident Vasculaire Cérébral**

**COMPOSEZ VITE LE 15**

**Lutter contre les AVC en parlant !**

Comment éviter un AVC ?

Quels sont les signes d'alerte ?

Comment réagir face à un AVC ?

**#AVCEnParler**





















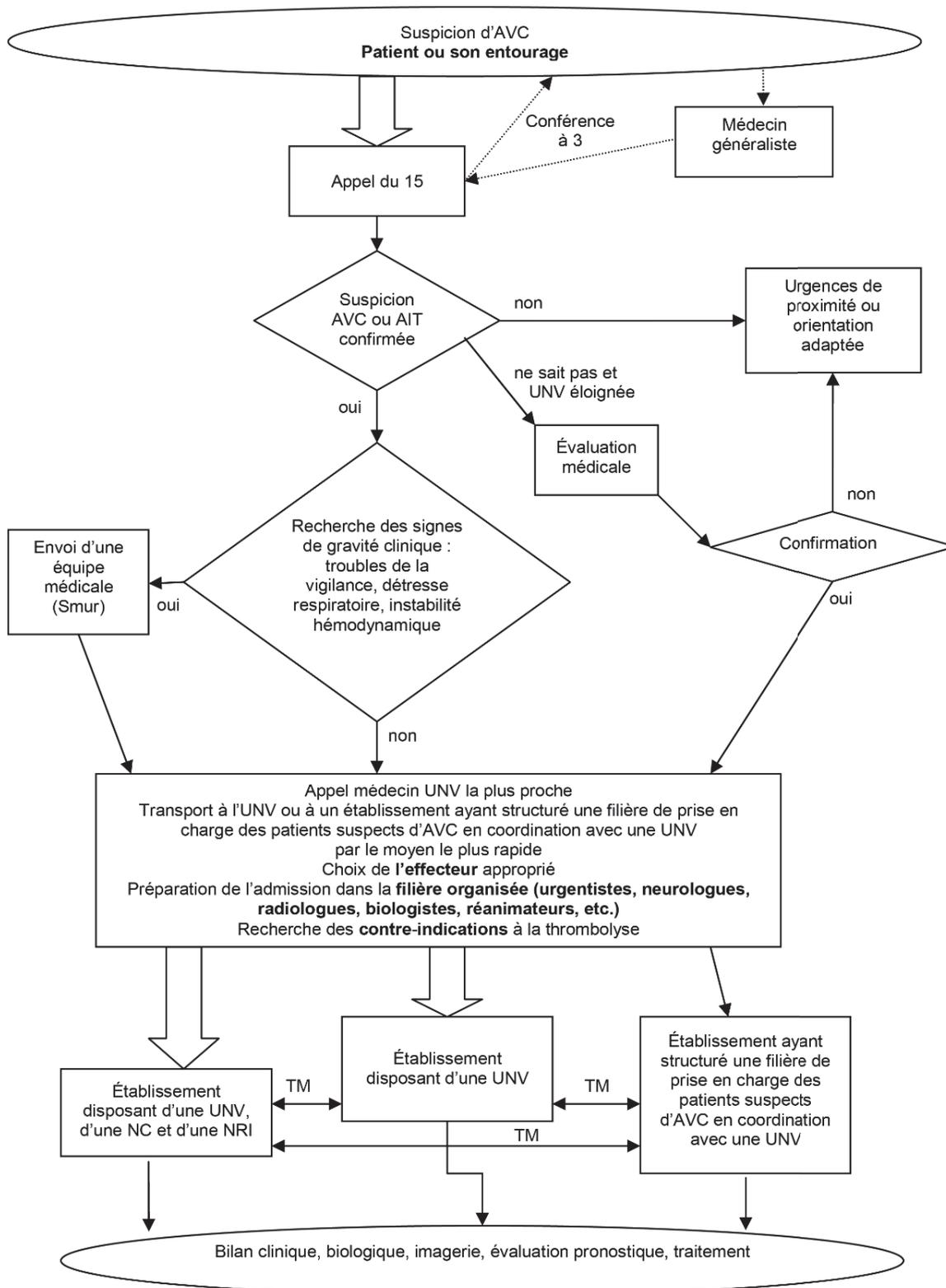



Figure 31 : Trois exemples de campagnes grand public pour améliorer la reconnaissance des symptômes et les facteurs de risque (source : ARS Nouvelle Aquitaine, 2018)

### 3.1.2. Phase aigüe

La phase aigüe correspond à la seconde étape de prise en charge globale de l'AVC. Cette phase aigüe, associe la prise en charge thérapeutique et la prévention secondaire, qui vise à diminuer la prévalence d'une pathologie. La prévention secondaire correspond aux actions réalisées au tout début de l'apparition des symptômes visant à les réduire ou les supprimer, ainsi qu'aux actions permettant de faire disparaître les facteurs de risque (60). Dans le cas de l'AVC le but est de réduire le handicap et la mortalité par l'action thérapeutique et préventive. Lors de cette phase, l'appel au 15 doit être le plus rapide possible, les délais de transport, d'admission, d'accès à l'imagerie optimaux et l'accès aux stratégies de reperfusion le plus efficace possible.

A titre d'exemple, en 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) a ainsi développé un algorithme (Figure 32) permettant de modéliser les différentes étapes d'une prise en charge précoce à la phase aigüe et son bon déroulement afin d'améliorer l'accès aux stratégies de reperfusion.



NC : neurochirurgie ; NRI : neuroradiologie interventionnelle ; TM : télémédecine ; UNV : unité neuro-vasculaire

Figure 32 : Algorithme de prise en charge précoce des patients victimes d'un AVC (source : HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, mai 2009)

### 3.1.3. Phase chronique : réadaptation, rééducation, retour à domicile

Cette phase commence à la sortie de l'hospitalisation de court séjour (UNV par exemple), lorsque le patient est transféré en rééducation, à son domicile ou en institution. Les enjeux de cette phase résident dans la définition des modalités de continuité des soins, si nécessaire, et la coordination hôpital-ville (59). Lorsque le patient retourne à son domicile, il s'agit d'une phase complexe pour celui-ci et son entourage. En effet, l'AVC peut entraîner un changement de la vie quotidienne, familiale et professionnelle. Le patient pourra retourner ou non à son domicile, à temps complet ou à temps partiel, en fonction de (28):

- son degré de handicap,
- la survenue de complications
- l'implication de l'entourage
- les aptitudes des aidants
- le soutien psychologique

Différents types de prise en charge existent durant cette phase chronique : retour au domicile avec prise en charge par des professionnels libéraux coordonnée par le médecin généraliste, hospitalisation de jour en Soins de Suite et Rééducation (SSR), retour au domicile avec équipe de soins coordonnée par une équipe hospitalière, structures de soins de longue durée, foyers d'accueil médicalisés, maisons d'accueil spécialisées ou Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). Durant cette phase, coordination et coopération entre les différents professionnels de santé et d'accompagnement est essentielle. Des dispositifs de suivi sont mis en place durant cette phase pour permettre au patient la meilleure récupération possible, par ailleurs, la prévention de récurrence est intégrée à cette phase.

Le Programme de Retour à Domicile (PRADO) AVC a été développé par l'Assurance Maladie. Il permet notamment d'accompagner le patient dans son retour à domicile. En amont de l'hospitalisation, les patients sont identifiés par l'équipe médicale grâce à une grille spéciale d'éligibilité (59). Un conseiller de l'Assurance Maladie organise et coordonne, après accord du patient, le retour à domicile ainsi que les démarches administratives en lien avec la sortie et le parcours du patient. Le PRADO permet notamment d'améliorer la coordination pluridisciplinaire (28).

## 3.2. Le parcours de prise en charge à la phase aigüe

L'objet de ce manuscrit porte essentiellement sur la phase aigüe. Dans cette partie, la phase aigüe va être décrite de façon plus détaillée. Une attention particulière sera portée à la phase préhospitalière, jusqu'à l'admission du patient en établissement de soins, ainsi qu'à la phase thérapeutique d'accès à la reperfusion. En effet, la phase préhospitalière est très dépendante de la stratégie de reperfusion à laquelle le patient pourra être admissible.

### 3.2.1. Phase pré-diagnostic et traitement : « time is brain »

#### 3.2.1.1. Appel au 15

Le SAMU est l'organisme de référence en France lorsqu'il s'agit d'aide médicale urgente. L'objectif du SAMU, défini par l'article L-6311-1 du Code de la Santé publique, est « de faire assurer aux malades, blessés et parturientes, en quelque endroit qu'ils se trouvent les soins d'urgence appropriés à leur état », et ce en collaboration avec les dispositifs communaux et départementaux d'organisation des secours. Le SAMU assure 24h/24 une prise en charge médicale en fonction des besoins de santé de la population. Le SAMU dispose d'un indicatif téléphonique unique, le 15, « pour une zone délimitée en rapport avec le secteur sanitaire » (1). Un central radiophonique reçoit les appels de patients ou de leur entourage et coordonne la prise en charge avec l'envoi du vecteur approprié (ambulance privée, ambulance du Service d'Incendie et de Secours (SDIS), Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR)) ainsi que l'arrivée du patient dans un établissement de soins. Ce centre de réception et de régulation des appels (CRRA) est installé dans les SAMU.

Le SAMU-Centre 15 est l'organisme de référence en France à appeler en cas de symptômes d'un AVC, notamment car il peut mettre en place une filière directe d'admission jusqu'au traitement pour optimiser les temps de prise en charge. En effet, lors de la phase aigüe d'un AVC, chaque minute compte jusqu'à l'administration du traitement (thrombolyse et/ou thrombectomie). La phase préhospitalière, ou pré-diagnostic est essentielle dans le parcours du patient, les temps de prise en charge lors de cette phase et la reconnaissance de l'AVC ont un impact important sur le risque de séquelles.

#### 3.2.1.1.1. *Personnel formé pour interpréter les symptômes cliniques : la régulation*

Les patients et leur entourage n'appellent encore pas systématiquement le 15 lors de l'apparition des symptômes d'un AVC, il s'agit même d'une minorité de la population qui appelle le 15 (61). Quand c'est le cas, les Assistants de Régulation Médicale (ARM) sont les premiers interlocuteurs du patient. Ce sont eux qui réceptionnent l'appel avant de le transférer au médecin régulateur, ils représentent le premier maillon de la phase préhospitalière. Les ARM recueillent les informations personnelles du patient et notamment son adresse précise pour intervention. Par ailleurs, ils demandent une description des symptômes du patient ainsi que le motif de son appel. Cette description des symptômes permet à l'ARM de pouvoir émettre une première hypothèse sur le diagnostic d'AVC. Ce diagnostic sera alors confirmé par le médecin régulateur, qui pourra ainsi envoyer les moyens adéquates pour la prise en charge du patient selon l'état de ses constantes vitales, et mettre en place la filière AVC.

Les ARM et médecins régulateurs disposent de différentes échelles pour détecter les AVC. Ces échelles se ressemblent dans l'évaluation des symptômes. Les échelles principalement utilisées en France pour établir un diagnostic sont les suivantes : FAST, *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS), *Recognition of Stroke in the Emergency Room* (ROSIER), *Los Angeles Prehospital Stroke Scale* (LAPSS) (Tableau 1). L'échelle de ROSIER correspond à une échelle de triage, dans le cas d'un patient qui se présente spontanément au service d'urgences. La différence majeure entre ces échelles est la sensibilité de ces dernières à identifier un AVC.

Echelle	FAST	CPSS	LAPSS	ROSIER
Application	<p>- Demander à la personne de sourire. Le visage paraît-il inhabituel ?</p> <p>- Demander à la personne de lever les bras. Un bras reste-t-il pendante ?</p> <p>- Est-ce que la personne parle bizarrement ? Demandez-lui de répéter une phrase simple.</p>	<p>- Visage : Normal : les deux côtés du visage bougent de la même manière Anormal : un côté du visage ne bouge pas du tout</p> <p>- Bras : Normal : les deux bras bougent de façon symétrique ou ne bougent pas Anormal : un bras chute par rapport à l'autre</p> <p>- Parole : Normal : la personne utilise des mots corrects, sous trouble de la prononciation Anormal : trouble de la prononciation, mots inappropriés, mutisme</p>	<p><i>Sélection du patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &gt; 45 ans</li> <li>- pas d'antécédent de crise épileptique</li> <li>- symptômes &lt; 24h</li> <li>- patient ambulatoire auparavant</li> <li>- glycémie capillaire entre 0,6 et 4 g/L</li> </ul> <p><i>Evaluation clinique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recherche d'une asymétrie évidente</li> <li>- sur le visage : sourire, grimace</li> <li>- force de la main : poigne</li> <li>- force du bras</li> <li>- est-ce que le patient a une faiblesse d'un seul côté ?</li> </ul>	<p><i>Histoire clinique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- perte de connaissance :</li> <li>- oui : -1</li> <li>- non : 0</li> <li>- crise d'épilepsie, convulsions :</li> <li>- oui : -1</li> <li>- non : 0</li> </ul> <p><i>Signes neurologiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asymétrie faciale :</li> <li>- oui : +1</li> <li>- non : 0</li> <li>- déficit asymétrique du bras :</li> <li>- oui : +1</li> <li>- non : 0</li> <li>- déficit asymétrique de la jambe :</li> <li>- oui : +1</li> <li>- non : 0</li> <li>- trouble du langage :</li> <li>- oui : +1</li> <li>- non : 0</li> <li>- déficit du champ visuel :</li> <li>- oui : +1</li> </ul>

					- non : 0
					Score total : entre -2 et 5 - si score > 0 : suspicion d'AVC - si score < 0 faible probabilité d'AVC
Temps de réalisation	Moins d'une minute	Moins d'une minute	Moins de trois minutes	Moins de trois minutes	Moins de trois minutes
Sensibilité	78 % (62)	88 % (63)	93 % (64)	93 % (65)	

Tableau 1: Echelles préhospitalières d'identification des AVC

D'autres échelles de diagnostic ont également une sensibilité supérieure pour prédire une occlusion des gros vaisseaux, et donc une potentielle éligibilité des patients à la thrombectomie. Les échelles *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE) (66), *Prehospital Acute Stroke Severity Scale* (PASS) (67) (), ou *Stroke Vision, Aphasia, Neglect Assessment* (VAN) (68) et *Los Angeles Motor Scale* (LAMS) (69) permettent par exemple d'évaluer ce type d'occlusion.

RACE (seuil ≥ 5)		PASS (seuil ≥ 2)	
Items	Points (/9)	Items	Points (/3)
Paralysie faciale : - absente - légère - modérée ou sévère	0 1 2	Questions (« en quel mois sommes-nous ? » ; « quel est votre âge ? ») - réponse correcte aux 2 questions - réponse incorrecte à au moins 1 question	0 1
Déficit moteur du membre supérieur : - absent ou léger - modéré - sévère	0 1 2	Déviatiion du regard - non - oui	0 1
Déficit moteur du membre inférieur : - absent ou léger - modéré - sévère	0 1 2	Déficit moteur du membre supérieur - non - oui	0 1
Déviatiion de la tête et des yeux : - absente - présente	0 1		
<i>Parmi les deux items suivants, un seul doit être côté : aphasie en cas d'hémiplariésie droite et agnosie en cas d'hémiplariésie gauche</i>			

<p>Aphasie (« fermez les yeux » ; « serrez le poing » )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exécute les 2 tâches correctement</li> <li>- exécute 1 tâche correctement</li> <li>- n'exécute pas les 2 tâches correctement</li> </ul> <p>Agnosie (reconnaître son bras ; être conscient de son déficit)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exécute les 2 tâches correctement</li> <li>- exécute 1 tâche correctement</li> <li>- n'exécute pas les 2 tâches correctement</li> </ul> <p>Sensibilité 66 % (66)</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>	<p>Sensibilité 71 % (67)</p>
--	--	------------------------------

Tableau 2 : Echelles préhospitalières d'identification des patients avec occlusion artérielle proximale (source : Mas et Leys, 2008)

Par ailleurs, des échelles de sévérité existent également, c'est par exemple le cas de l'échelle *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (70). L'HAS recommande l'usage de cette échelle au médecin urgentiste et régulateur (71). Le principal inconvénient de cette échelle est la longueur de son administration, elle compte de nombreux items à évaluer qui la rend chronophage (Figure 33), surtout en phase préhospitalière. Le score NIHSS permet de mesurer la gravité de l'AVC : entre 1 et 4 : AVC mineur ; entre 5 et 15 : AVC modéré ; entre 15 et 20 : AVC sévère ; supérieur à 20 : AVC grave.

Item	Intitulé	cotation	score	
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué		
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadrantanopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)		
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut réaliser une contraction musculaire avec ou sans mouvement du membre.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minimale à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale		
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
			<b>TOTAL</b>	

Figure 33 : Grille de calcul du NIHSS de la Société Française NeuroVasculaire (source : HAS, 2009)

Le médecin régulateur a également pour objectif durant cette phase de la prise en charge de rechercher d'éventuelles contre-indications à la reperfusion (prise d'anticoagulant,

degré d'autonomie du patient) ainsi qu'à la réalisation d'une IRM (pacemaker, matériel orthopédique).

#### *3.2.1.1.2. Une stratégie : envoyer les moyens le plus vite possible*

Le SAMU correspond à la « projection de l'hôpital vers l'extérieur, [...] fondé sur la rapidité des communications et du transport » (1). Le médecin régulateur, une fois l'AVC suspecté, envoie le moyen de transport adapté à l'état de santé du patient. Dans la majorité des cas d'AVC, un transport médicalisé n'est pas nécessaire car le patient ne présente pas de signes de gravité. Dans ce cas, une ambulance privée ou une ambulance du SDIS est envoyée. Généralement, le choix entre ces deux types de transport se fait sur le critère de la rapidité, c'est-à-dire le véhicule le plus rapidement disponible et le plus rapide à se rendre sur les lieux de l'accident. Dans le cas d'un signe de gravité tels qu'une détresse respiratoire, circulatoire, un coma, des convulsions, une perte de connaissance, un SMUR est déclenché sur les lieux de la prise en charge.

Lors de l'arrivée des équipes de prise en charge sur les lieux, un premier bilan est réalisé : pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), glycémie capillaire. Durant le transport, une surveillance des paramètres vitaux est faite, avec contact au médecin régulateur si nécessaire. Dans le cas d'un transport médicalisé, un électromyogramme est réalisé, ainsi qu'un éventuel bilan sanguin (28).

En parallèle de l'envoi d'un mode de transport et de la prise en charge sur les lieux de l'AVC, le médecin régulateur organise la prise en charge hospitalière du patient. Généralement le patient est admis dans un service d'urgences, avant un éventuel transfert en UNV. Le médecin régulateur contacte le neurologue et l'UNV lors d'une suspicion d'AVC. Un échange entre les professionnels, et notamment sur l'heure de début des symptômes et les éventuelles contre-indications aux traitements de reperfusion, permet d'organiser la prise en charge hospitalière du patient et ainsi d'optimiser au maximum les transferts éventuels entre services et structures de soins. L'agencement géographique des différentes structures, en fonction du mode de transport et du lieu de prise en charge, est un facteur non négligeable à prendre en compte lors de cette phase.

### 3.2.1.1.3. Répartition des SAMU et SMUR en France

D'après les données de 2016 de la Fédération des Observatoires Régionaux des Urgences (FEDORU), la France comptait 101 SAMU et 459 SMUR en 2017 (Figure 34). Les SAMU sont organisés de façon départementale, de même que les SMUR qui leur sont rattachés. Dans chaque département, on compte un SAMU, généralement dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et leurs différentes antennes SMUR, situés dans des centres hospitaliers (CH) périphériques.

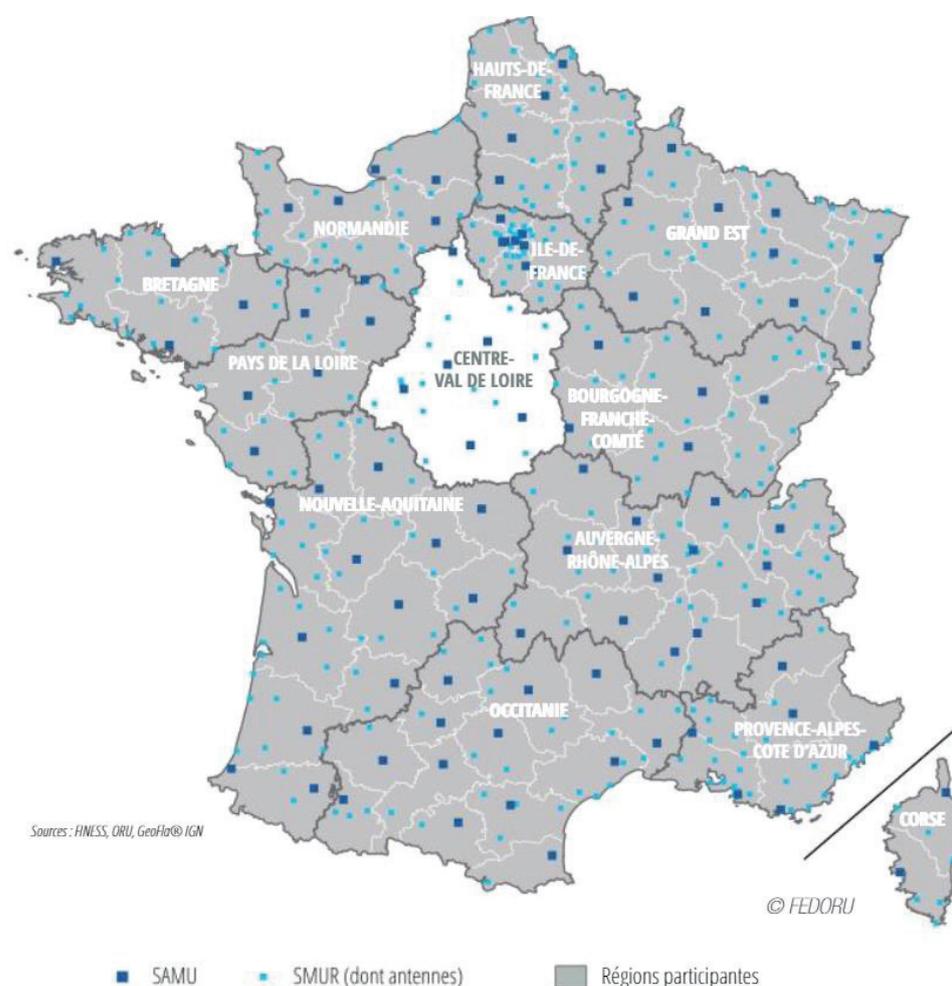


Figure 34 : Répartition nationale des SAMU et SMUR en France métropolitaine (source : FEDORU, 2017)

Les SMUR assurent une permanence en continu de la prise en charge des patients nécessitant une prise en charge en urgence du fait de leur état de santé. Les SMUR sont basés dans un CH et ne partent en intervention que sur régulation du SAMU. Ils assurent la prise en charge, le diagnostic et le traitement d'urgence, ainsi que le transport des patients vers

l'établissement le plus adapté à l'état du patient. Les SMUR sont des véhicules spécialisés pour le soin et la prise en charge en urgence des patients. Ils sont ainsi généralement équipés de tout le matériel nécessaire pour traiter l'urgence vitale et sont composés d'un conducteur, d'un infirmier et d'une médecin urgentiste. Ces différentes missions et l'organisation des SMUR sont organisées par l'article R-6123-15 du Code de la Santé publique.

#### 3.2.1.2. Mode de transport

Le Résumé de Passages aux Urgences (RPU) donne une première information sur les modes de transport. En effet, toutes pathologies confondues, les patients viennent à 75 % par leurs propres moyens, 12 % en Véhicule de Secours et d'Aide aux Victimes (VSAV), 12 % en ambulance privée et 1 % sont transportés par le SMUR en 2017 (76% des données recueillies par le RPU étaient exploitables) (72).

Quand il s'agit de l'AVC la répartition des modes de transport de prise en charge est différente. La FEDORU (82 % des données du RPU exploitables) et l'enquête nationale du 11 juin 2013 menée par la DREES auprès des structures d'urgences fournissent des chiffres semblables, malgré 4 années de différence dans le recueil des données. Les structures d'urgences sont les principales receveuses des AVC, avant un possible transfert secondaire en UNV. L'utilisation des données des services d'urgences sur les modes de transport offrent donc un bon aperçu de la prise en charge de l'AVC en France. Ainsi, les patients viennent principalement par leurs propres moyens à 35 % (FEDORU et DREES), à part quasiment égale avec les ambulances privées (34 % pour les données FEDORU et 36 % pour les données DREES). Le VSAV constitue le troisième mode de prise en charge, 26 % pour les données de la FEDORU et 27 % d'après l'enquête de la DREES. Les SMUR ont la plus faible part des patients transportés avec respectivement 5 et 2 % pour les données FEDORU et DREES.

Les patients viennent principalement par leurs propres moyens car la part de la population sensible à la reconnaissance des symptômes d'un AVC est encore faible, ces patients ne correspondent ainsi généralement pas à des patients régulés par un CRRA. Pour les autres modes de transport, il s'agit de patients régulés. Les ambulances privées représentent la majorité des transports régulés du fait de leur disponibilité et de leur maillage dense. Pour la même raison, les VSAV transportent également un grand nombre de patients.

Ce chiffre est également dû au changement de paradigme au sein des SDIS qui voient leur activité de secours à la personne croître et devenir majoritaire par rapport à l'intervention pour incendie, objectif premier de cette structure. Un dernier constat sur les modes de prise en charge peut être fait en rapport avec la proportion de patients transportés par les SMUR. Cette part est très faible. Cela s'explique par le caractère clinique stable et non vital du patient. En effet, les patients victimes d'AVC relèvent la plupart du temps d'un aspect urgent, il faut traiter le plus rapidement possible pour limiter le risque de séquelles, mais non vital, c'est-à-dire sans détresse respiratoire ou circulatoire par exemple.

C'est ce caractère urgent mais non vital qui fait toute la complexité de la prise en charge de l'AVC et qui portent ainsi également souvent l'entourage ou le patient lui-même à croire que ses symptômes ne sont pas graves et donc qu'il n'y a pas d'urgence à consulter et à traiter.

### **3.2.2. La prise en charge thérapeutique : traiter pour réduire les séquelles**

Une fois le patient admis dans un service d'urgence ou directement en UNV, le diagnostic d'AVC doit être confirmé, dans le cas d'une suspicion, ou identifié pour une admission sans suspicion. L'imagerie permet de confirmer le diagnostic, notamment celui d'IC. L'*American Stroke Association* (ASA) recommande un délai inférieur à 25 minutes entre l'admission et le début de l'imagerie. L'imagerie cérébrale doit être réalisée le plus rapide possible car chaque minute compte. En France, en 2016, le délai médian symptômes-arrivée était de 3h07 [1,63 ; 7,92]. Le délai admission-imagerie était de 1h42 [0,7 ; 3,8] et l'IRM en première intention était réalisée dans 33,8 % des cas (73). Lorsqu'il s'agit de s'intéresser aux patients admis en moins de 4 heures après le début des symptômes, le délai médian arrivée-imagerie est de 46 minutes [0,42 ; 1,67] et l'accès à l'IRM en première intention est réalisé pour 52 % des patients (73). Soit des améliorations significatives de 12 minutes du temps d'accès à l'imagerie et de 20 % de l'accès à l'IRM par rapport à 2011. Ces évolutions significatives sont le marqueur d'une amélioration des pratiques professionnelles notamment liée à la sensibilisation du personnel à la pathologie. Pour ce qui est des délais d'admission, les progrès restent encore à faire puisque seulement 57,5 % des patients arrivent dans un délai

inférieur à 4 heures. La réalisation de l'imagerie répond à différents objectifs afin de savoir si le patient peut accéder aux traitements de reperfusion, dans le cas d'un IC :

- éliminer une hémorragie
- confirmer l'infarctus et préciser son étendue
- indiquer le siège et l'étendue de l'occlusion artérielle
- rechercher la cause de l'infarctus
- évaluer l'étendue de la pénombre ischémique.

Il existe encore certains désaccords sur le type d'imagerie : scanner ou IRM. Cependant, l'IRM est l'examen recommandé à réaliser pour confirmer un diagnostic d'AVC. Toutefois, il ne doit pas retarder la prise en charge du patient. Dans le cas où l'IRM ne serait pas disponible où le patient disposerait de contre-indications à sa réalisation, un scanner cérébral est réalisé. Le temps de réalisation d'une IRM, environ 20/25 minutes, est plus long que celui d'un scanner, 10/15 minutes. L'IRM permet cependant de répondre à tous les objectifs de l'imagerie précédemment cités et elle est conforme aux recommandations (ASA, HAS). L'IRM permet d'établir un diagnostic plus poussé que le scanner avec notamment l'identification des *stroke mimics* (déficit neurologique brutal sans cause vasculaire), non éligibles à la reperfusion, et l'éligibilité de patients dont l'heure de début des symptômes était inconnue. L'imagerie est l'étape essentielle avant la phase purement thérapeutique : thrombolyse et/ou thrombectomie.

La thrombolyse et la thrombectomie relèvent de l'IC. Les traitements propres à l'HC ne seront pas décrits. Les enjeux de la phase préhospitalière et la notion d'urgence liée au traitement de l'IC font l'un des objets d'étude de ce manuscrit.

### 3.2.2.1. Thrombolyse intraveineuse

#### 3.2.2.1.1. Principe

La thrombolyse intraveineuse (IV) consiste en la recanalisation de l'artère occluse, à la phase hyperaiguë de l'AVC, afin de limiter la transformation de la zone de pénombre (Figure 35) en infarctus. Les zones touchées par l'infarctus sont altérées car nécrosées. La pénombre est une zone à risque de nécrose. La thrombolyse est le traitement de référence dont le

produit thrombolytique utilisé est le rtPA (activateur tissulaire du plasminogène), seul traitement bénéficiant de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'IC est causé par une ischémie focale profonde et durable entraînant une nécrose cérébrale, liée à une diminution du débit sanguin cérébral (DSC). L'ischémie suit un développement concentrique : le tissu infarcté est au centre de la zone ischémique, où l'ischémie est la plus sévère. La zone de pénombre, également appelée zone de viabilité tissulaire, se trouve autour la zone ischémique. Autour de la zone de pénombre ischémique, se trouve l'oligémie où l'ischémie est plus modérée. La transformation de la zone de pénombre en infarctus explique la croissance d'un IC. Le traitement par thrombolyse vise à sauver cette zone de pénombre (28).

Traiter le patient par thrombolyse permet de dissoudre le thrombus, restaurant le débit sanguin cérébral et donc permettant d'irriguer à nouveau la zone de pénombre. L'évolution rapide de l'infarctus telle qu'illustré dans la Figure 35 permet de comprendre que plus rapidement le traitement est administré et plus le patient diminue son risque de garder des séquelles.

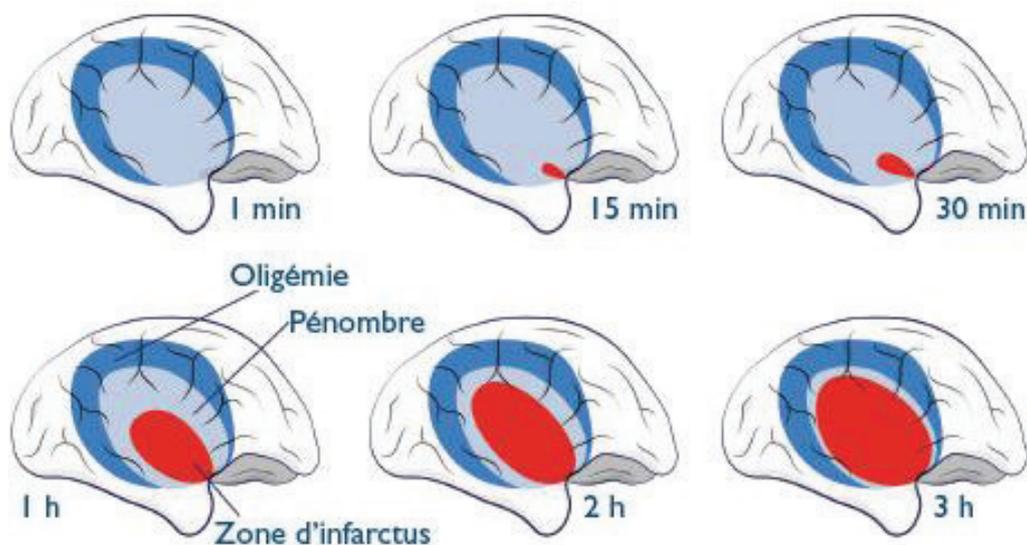


Figure 35 : Evolution temporelle d'un infarctus lors d'un IC par rapport à la zone de pénombre. L'oligémie n'a pas de risque de nécrose (source : Von Düring et al, Revue Médicale Suisse, 2015)

En effet, la méta-analyse de Hacke et al (74) a démontré cet effet délétère du temps sur le pronostic à 3 mois des patients. Dans cette étude le pronostic était exprimé en odds ratio (OR) (rapport des chances) d'avoir un bon pronostic à 3 mois (Rankin modifié (0 ou 1), Index de Barthel (95 ou 100), ou NIHSS (0 ou 1), ajusté sur l'âge, le NIHSS, la glycémie et la tension artérielle à l'admission, les antécédents d'hypertension artérielle et la relation âge\*NIHSS) en fonction du moment où la thrombolyse a été administrée après le début des symptômes. L'étude a ainsi permis de confirmer que plus le traitement était réalisé tardivement, et plus les séquelles à 3 mois étaient lourdes (Figure 36). En effet, avec un OR de 2,8 (1,8 ; 4,5) pour une thrombolyse réalisée entre 0 et 90 minutes après le début des symptômes, les chances de pronostic favorable sont très élevées. Au contraire, au-delà de 270 minutes, les chances sont quasi nulles de pronostic favorable à 3 mois [1,2 (0,9 ; 1,5)]. Cependant, l'OR pour un bon pronostic après traitement dans les 90 premières minutes est quasiment deux fois plus élevé que pour un traitement entre 90 minutes et 3 heures. Ce constat justifie l'intérêt d'accéder le plus rapidement possible au traitement et confirme le message selon lequel chaque minute compte. Cette fenêtre thérapeutique des 90 minutes est également appelée la « golden hour ». L'étude ECASS III (75) a validé ces résultats et ainsi permis de confirmer la fenêtre thérapeutique de 4h30 (270 minutes) pour l'administration de rtPa.

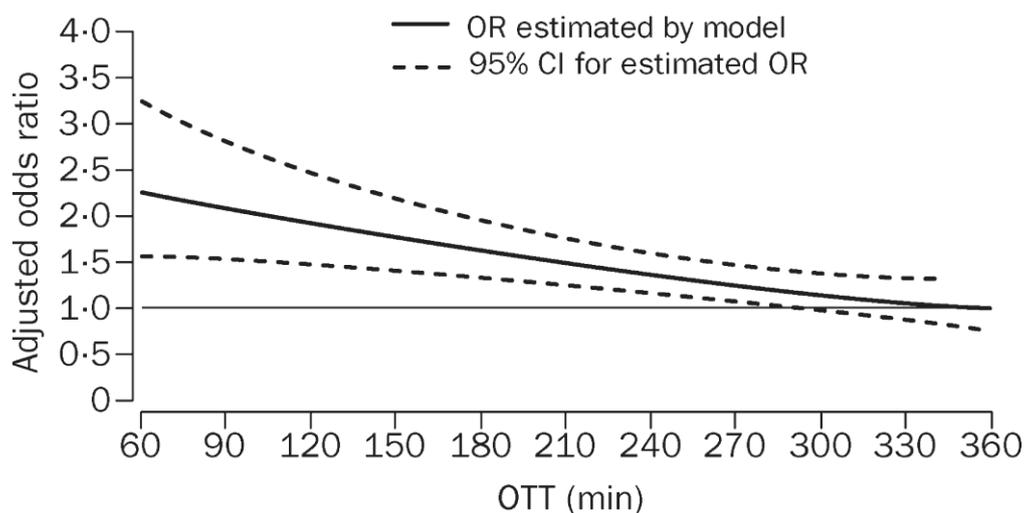


Figure 36 : Modèle estimant les OR pour un pronostic favorable à 3 mois en fonction du temps depuis l'AVC jusqu'au traitement (OTT : Onset to Treatment Time) (source : Hacke et al, 2004)

#### 3.2.2.1.2. *Evolution des fenêtres thérapeutiques*

Depuis l'AMM en 2002 du rtPa le nombre de patients éligibles a considérablement augmenté, du fait de l'évolution des fenêtres thérapeutiques. Chacune de ces évolutions a été accompagnée d'une ou plusieurs études permettant de valider scientifiquement l'efficacité du traitement (Figure 37). Ces études ont été retenues car elles permettaient de montrer une amélioration statistiquement significative du pronostic fonctionnel à 3 mois, notamment à l'aide de l'échelle la plus utilisée pour montrer l'évolution du pronostic fonctionnel : le score de Rankin modifié (76). Ce score est généralement calculé 90 jours après l'AVC. Il est mesuré selon l'échelle suivante permettant d'évaluer le niveau de handicap du patient :

- mRS 0 : aucun symptôme
- mRS 1 : pas d'incapacité en dehors des symptômes (activités et autonomie conservées)
- mRS 2 : handicap faible (incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie)
- mRS 3 : handicap modéré (besoin d'aide mais marche possible sans assistance)
- mRS 4 : handicap modérément sévère (marche et gestes quotidiens impossibles sans aide)
- mRS 5 : handicap majeur (alitement permanent, incontinence et soins permanent)
- mRS 6 : patient décédé

Le mRS est l'échelle la plus utilisée. Cependant, il a été critiqué pour l'évaluation subjective du niveau de handicap qu'il comporte. Ainsi, des études, notamment le travail de Wilson et al. (77), ont porté sur le développement d'une grille d'entretien structurée autour de questions simples permettant une meilleure évaluation du niveau de handicap (Annexe 1).

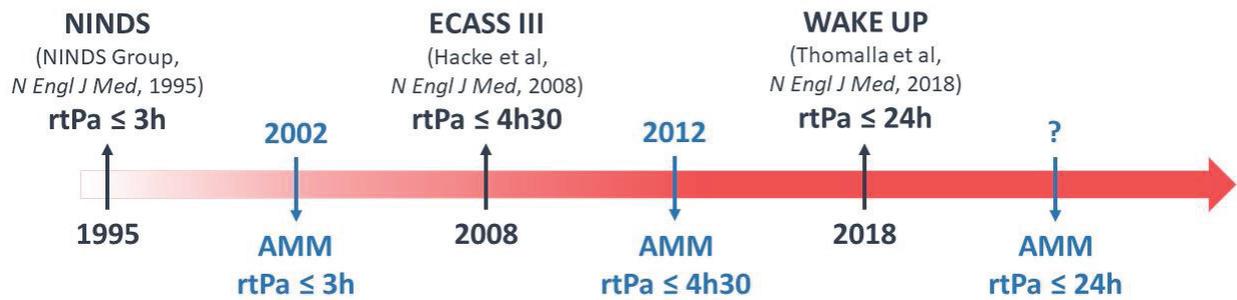


Figure 37 : Evolution des fenêtres thérapeutiques de la thrombolyse en fonction des études princeps et AMM (d'après J. Freyssenge, 2019)

Il est intéressant de connaître l'évolution des fenêtres thérapeutiques afin de comprendre que les améliorations et les découvertes portant sur le traitement de l'AVC par thrombolyse sont récentes. En effet, en moins de 20 ans les chances de récupération après un AVC ont considérablement augmenté pour les patients. L'AVC connaît une révolution thérapeutique qui s'accompagne nécessairement de réflexions sur l'organisation de la prise en charge, et notamment territorialement.

### 3.2.2.1.3. Recommandations

Le traitement par thrombolyse suit des recommandations précises internationales, européennes et nationales. Ces recommandations sont semblables, cependant selon l'organisation elles sont plus ou moins mises à jour récemment.

Au niveau international, l'ASA émet des recommandations qui font références pour le traitement de l'AVC par thrombolyse (Annexe 2). La dernière mise à jour par l'ASA date de 2018 (78). L'ASA classe ses recommandations en fonction de l'effet du traitement et du niveau de preuve (Figure 38).

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
<b>CLASS I (STRONG)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is recommended</li> <li>■ Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should be performed/administered/other</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>■ Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>CLASS IIa (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is reasonable</li> <li>■ Can be useful/effective/beneficial</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL B-R (Randomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>CLASS IIb (WEAK)</b> <span style="float: right;">Benefit ≥ Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ May/might be reasonable</li> <li>■ May/might be considered</li> <li>■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established</li> </ul>	<b>LEVEL B-NR (Nonrandomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>CLASS III: No Benefit (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit = Risk</span> <small>(Generally, LOE A or B use only)</small> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is not recommended</li> <li>■ Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-LD (Limited Data)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> <li>■ Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>CLASS III: Harm (STRONG)</b> <span style="float: right;">Risk &gt; Benefit</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Potentially harmful</li> <li>■ Causes harm</li> <li>■ Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-EO (Expert Opinion)</b> Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).  
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.  
 \* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).  
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.  
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.  
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Figure 38 : Classification des recommandations par l'ASA en fonction de l'effet du traitement et du niveau de preuve (source : Powers et al, Stroke, 2008)

Au niveau européen, l'European Stroke Organisation (ESO) n'a pas publié de recommandations depuis 2009 (79). Une mise à jour des recommandations sur le traitement par thrombolyse est en cours. Au niveau national, l'HAS émet les recommandations sur la prise en charge et le traitement de l'AVC. Les recommandations de l'HAS datent également de 2009 (80).

Les recommandations relèvent de deux catégories, les indications et les contre-indications au traitement. Les conditions d'éligibilité ne sont pas présentées à l'identique par

l'ASA, l'ESO et l'HAS (respectivement Annexes 3, 4 et 5) mais sont concordantes. En substance, les indications d'éligibilité au traitement sont les suivantes :

- Déficit neurologique focal causé par un IC
- Début des symptômes inférieurs à 4h30
- Patient âgé de plus de 18 ans : cas par cas avec le neurologue
- Patient de plus de 80 ans : peut être traité dans les 4h30 (mise à jour de 2018)
- Glycémie supérieure à 50 mg/dl
- NIHSS supérieur à 4
- Patients prenant un antiagrégant plaquettaire en monothérapie avant l'AVC

Les contre-indications sont les suivantes :

- Autre diagnostic que l'IC à l'imagerie : HIC, tumeur, *stroke mimics* etc.
- Heure de début des symptômes inconnue ou supérieure à 4h30
- IC, chirurgie intracrânienne ou traumatisme crânien dans les 3 mois précédents
- Taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>
- Antécédent d'hémorragie intracrânienne anévrysmale
- Hémorragie digestive ou urinaire au cours des 21 précédents jours
- Patient sous traitement anticoagulant
- Glycémie inférieure à 0,5 g/L ou supérieure à 4 g/L
- Infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédents
- Ponction récente d'un vaisseau non compressible ou massage de cardiaque au cours des 7 derniers jours
- HTA sévère non contrôlée
- Intervention chirurgicale au cours des 15 derniers jours ou saignement extériorisé
- Dissection aortique
- Femmes enceintes

Ces recommandations permettent de sélectionner les patients. Ainsi, parmi les patients ayant une suspicion d'AVC, 60 % ont un IC (66). Parmi cela, ceux pouvant bénéficier de la thrombolyse sont compris entre 35 et 40 %, c'est-à-dire conformes aux recommandations (66). Il est également important de noter qu'avec l'évolution des pratiques,

telles que les résultats récents de l'étude WAKE UP, les recommandations sont encore soumises à modifications, permettant d'augmenter la proportion de patients éligibles.

### 3.2.2.2. Thrombectomie mécanique

#### 3.2.2.2.1. Principe

La thrombectomie mécanique <sup>TM</sup> peut être réalisée seule ou associée à la thrombolyse, ce qui en fait le traitement de référence pour les AVC ischémiques. Cependant, la TM ne peut être réalisée que dans le cas d'un AVC ischémique constitutif à l'occlusion des artères de large calibre de la circulation antérieure (28). En effet, dans le cas d'une occlusion proximale, le bénéfice de la TM est d'autant plus important. C'est-à-dire pour des occlusions de l'artère carotide interne (ACI) et de l'artère carotide moyenne (ACM) dans son segment M1 (Figure 39).

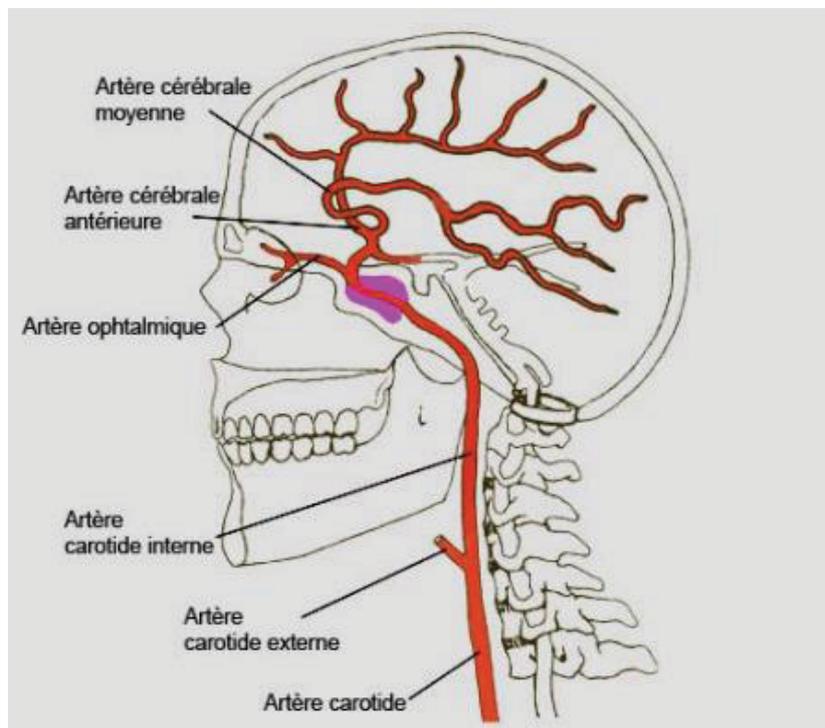


Figure 39 : Localisation des artères carotides interne et moyenne au niveau cérébral (source : ResearchGate, 2018)

La thrombectomie permet de déboucher l'artère obstruée par un caillot sanguin. Sous anesthésie locale ou générale, une sonde est introduite dans l'artère afin de récupérer le caillot qui est ainsi retiré (*stent retriever*) ou aspiré. Six essais randomisés récents (publiés 2015 et 2016) ont montré le bénéfice de la TM dans le cas d'AVC sélectionné en fonction du lieu de l'occlusion (Figure 40). Ces études ont également montré que la thrombolyse associée à la TM est le traitement de référence dans le cas où le patient est éligible aux deux traitements. Cependant, le rôle du délai est important, ainsi la thrombolyse ne doit pas retarder la TM. Le bénéfice de la TM a été mesuré, notamment dans l'étude MR CLEAN (OR de 3,0 (1,5 ; 5,6) à 3h30 contre 1,5 (1,1 ; 2,2) à 6h) (81), dans les 6h après l'apparition des symptômes. Un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois a été démontré grâce à l'association des deux traitements. Toutefois, la TM n'est réalisable que pour les occlusions proximales, la thrombolyse est donc la référence pour tous les thrombus situés dans des zones cérébrales non accessibles à la TM.

	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND IA	REVASCAT	SWIFT-PRIME
N (TM/C)	233/267	165/150	35/35	103/103	98/98
NIHSS* (TM/C)	17/18	17/16	17/13	17/17	17/17
Site d'occlusion, % (ICA, M1/M2)	26/64/8	27/70/3	31/53/5	26/64/8	17/72/10
TT	6h	12h	8h	8h	6h
TIV	89%	73%	100%	73%	100%
Temps TIV (TM/C)	87/85	125/110	127/145	117/105	110/117
Temps TM	332	241	248	355	252**
	min	min	min	min	min
ST	81%	86%	100%	100%	100%
Reperfusion	59%	72%	89%	66%	83%
mRS 0-2 (TM)	33%	53%	71%	44%	60%
mRS 0-2 (C)	19%	29%	40%	28%	35%
Diff. mRS 0-2	14%	24%	31%	16%	25%
Hém. (TM/C)	7,7%/6,4%	3,6%/2,7%	0%/2%	1,9%/1,9%	0%/3%
Mortalité, % (TM/C)	21/22	10/19	9/20	18/16	9/12

N : nombre de patients inclus dans les études;

TM : thrombectomie mécanique;

C : groupe contrôle;

Site d'occlusion exprimé en % (artère carotide interne : ICA, segments proximaux de l'artère cérébrale moyenne=M1/M2) ;

TIV : % de patients ayant reçus la thrombolyse IV;

TT : fenêtre thérapeutique en heures;

Temps TM : temps de réouverture de l'artère.

\*\* temps du premier déploiement du stent retriever ; ST: % d'utilisation des stent retrievers; Reperfusion: taux de TICI 2b/3.

\*NIHSS médian; Hém.: % Hémorragies intracrâniennes symptomatiques ;

Figure 40 : Tableau synthétique des principales études évaluant la TM (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME (source : SFNV, 2015)

### 3.2.2.2.2. Evolution des fenêtres thérapeutiques

Tout comme la thrombolyse, la thrombectomie a connu des évolutions (Figure 41). Il s'agit d'une réelle révolution thérapeutique tellement le pronostic fonctionnel à 3 mois est amélioré. Cependant, les recommandations sur la TM sont récentes.

En effet, en 2013, trois études ont été publiées ne montrant aucun bénéfice de la TM. Les études IMS (82), MR RESCUE (83) et SYNTHESIS expansion (84) présentaient certaines limites méthodologiques et techniques qui semblent expliquer leur échec (28). En effet, les délais

entre symptômes et TM étaient élevés (on sait depuis que le délai est un facteur majeur de réussite de la TM), les patients n'étaient pas correctement sélectionnés (occlusion artérielle pas systématique) et utilisation de dispositifs de TM d'ancienne génération (MERCITM).

En 2015 et 2016 six essais randomisés ont été publiés, montrant le bénéfice de la TM dans les 6 heures : MR CLEAN, ESCAPE (85), SWIFT-PRIME (86), EXTEND-IA (87), REVASCAT (88), THRACE (89). Ces essais ont apporté la preuve suffisante pour que les recommandations évoluent. La TM a ainsi été introduite comme une pratique courante et essentielle dans le traitement de l'AVC ischémique constitutif d'une occlusion proximale. Depuis la publication de ces études, le nombre de TM a augmenté de façon exponentielle.

En 2018, deux nouvelles études randomisées ont apporté une nouvelle évolution des pratiques de la TM. En effet, les études DAWN (90) et DEFUSE 3 (91) démontrent que le pronostic fonctionnel est meilleur pour les patients ayant été traités par TM jusqu'à 24h que sans TM, pour des occlusions proximales.

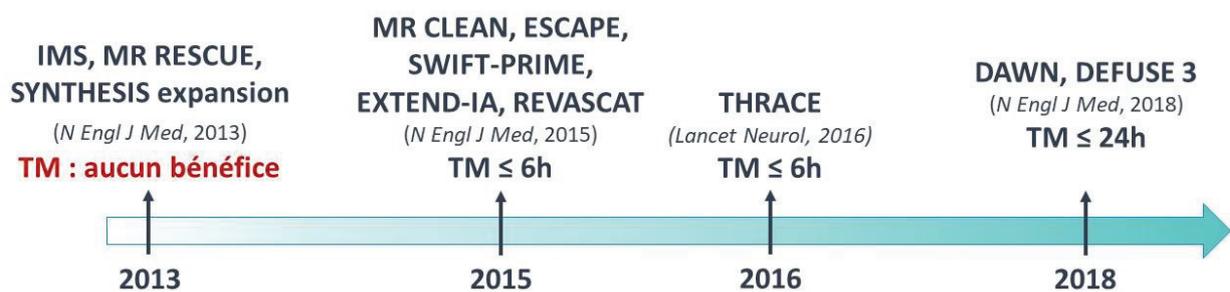


Figure 41 : Evolution des fenêtres thérapeutiques de la thrombectomie mécanique en fonction des études princeps (d'après J. Freyssenge)

### 3.2.2.2.3. Recommandations (ASA, HAS)

Comme pour la thrombolyse, les recommandations sur le traitement par TM sont émises au niveau international, européen et national. Au niveau international, les recommandations sur la thrombectomie ont été mises à jour en 2018 par l'ASA (78) (Annexe 6), en 2019 par l'ESO à l'échelle européenne (92) et en 2018 en France par l'HAS (71) (Annexe 7). Toutes ces recommandations ont été mises à jour avec les derniers résultats des études DAWN et DEFUSE 3 et autorisent donc de pratiquer la thrombectomie jusqu'à 24h après le début des symptômes.

Les indications à la TM sont les suivantes :

- Patient avec AVC ischémique en rapport avec une occlusion d'un gros tronc artériel intracrânien (M1, M2 ou M3)
- Score mRS avant l'AVC de 0 ou 1
- Patients de plus de 18 ans
- NIHSS  $\geq 6$
- TM d'emblée ou en association avec la thrombolyse dans un délai de 6h après le début des symptômes, ou entre 6h et 16h selon les critères d'éligibilités des études DAWN et DEFUSE 3, ou jusqu'à 24h selon les critères d'éligibilité de l'étude DAWN
- Occlusion diagnostiquée par une méthode non invasive : angioscanner, angiographie
- Utiliser un *stent retriever* plutôt que le dispositif MERCI™

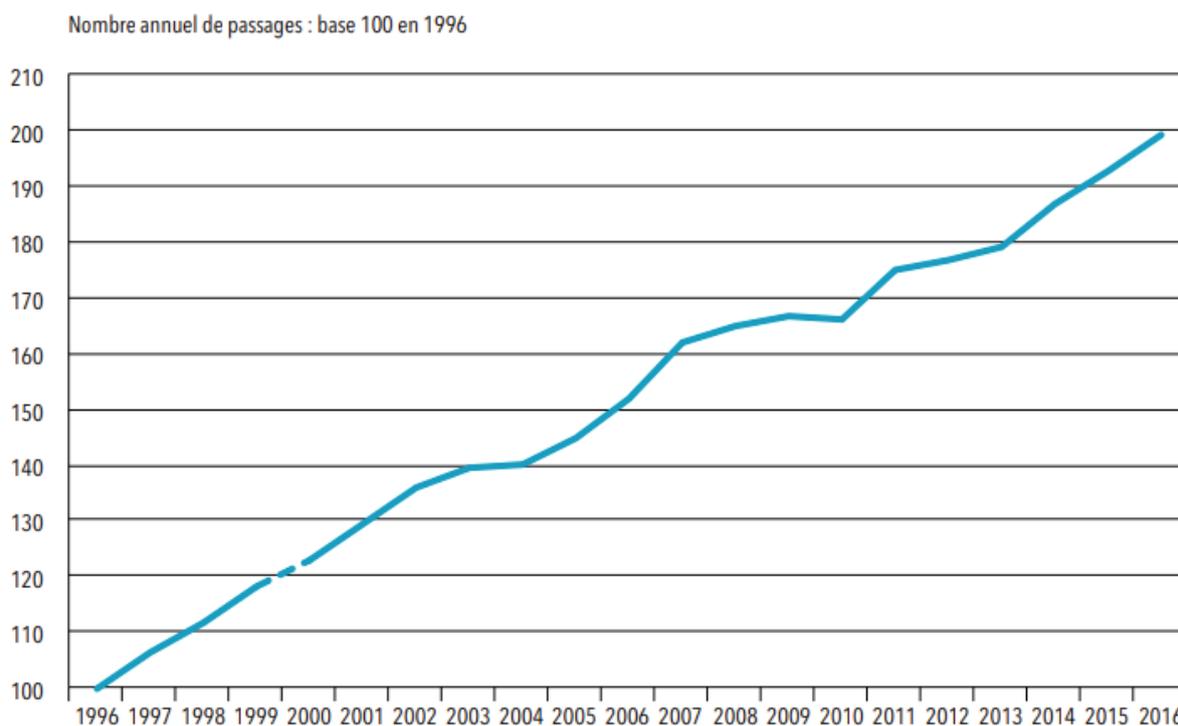
La thrombolyse et la thrombectomie sont des traitements de l'AVC relativement récents et toujours en évolution, mais dont le bénéfice pour le patient est incontestable. Avec les AMM et les recommandations sur l'importance des délais et de l'accès du traitement au plus grand nombre pour réduire les séquelles, les structures de prise en charge sont obligées de s'adapter en termes de moyens et d'organisation.

### 3.2.2.3. Les structures de prise en charge

#### 3.2.2.3.1. *Les Services d'Urgence : porte d'entrée de l'hôpital et de prise en charge majoritaire des AVC*

##### 3.2.2.3.1.1. *Un miroir de notre système de santé*

Les Services d'Urgence (SU) représentent un accès direct au soin et à l'hôpital pour la population. Le volume de patients pris en charge aux urgences ne cesse de croître (Figure 42), en 20 ans il a doublé.



**Note >** Ces évolutions sont à interpréter avec prudence car la modification du questionnaire relatif aux urgences et la référence aux articles définissant l'activité de soins autorisée à compter de l'enquête SAE 2000 introduisent une rupture de série entre 1999 et 2000.

**Champ >** France métropolitaine, hors SSA.

**Sources >** DREES, SAE 1996-2016, traitements DREES.

Figure 42 : Evolution de nombre de passages annuels aux urgences en France depuis 1996, base 100 (source : DREES, 2018)

En 2017, la FEDORU (93), grâce aux RPU, dénombrait 20 005 905 de passages aux urgences, soit une augmentation du nombre de passage depuis 2016 de 2,9 %. Un peu plus d'1/5 des patients admis ont ensuite été hospitalisés dans l'établissement de prise en charge. C'est durant les horaires de service, de 08h à 20h, que 45 % des passages sont enregistrés. La majorité des passages relèvent d'un diagnostic médico-chirurgical (60 %), ainsi que de traumatologie (32 %) (Figure 43). En 2014, la DREES (94) indiquait que six patients sur dix venaient à l'hôpital de leur propre initiative, sans conseil d'un professionnel de santé. Pour les deux tiers des patients, ils proviennent de leur domicile et pour la majorité se rendent aux urgences par leurs propres moyens.

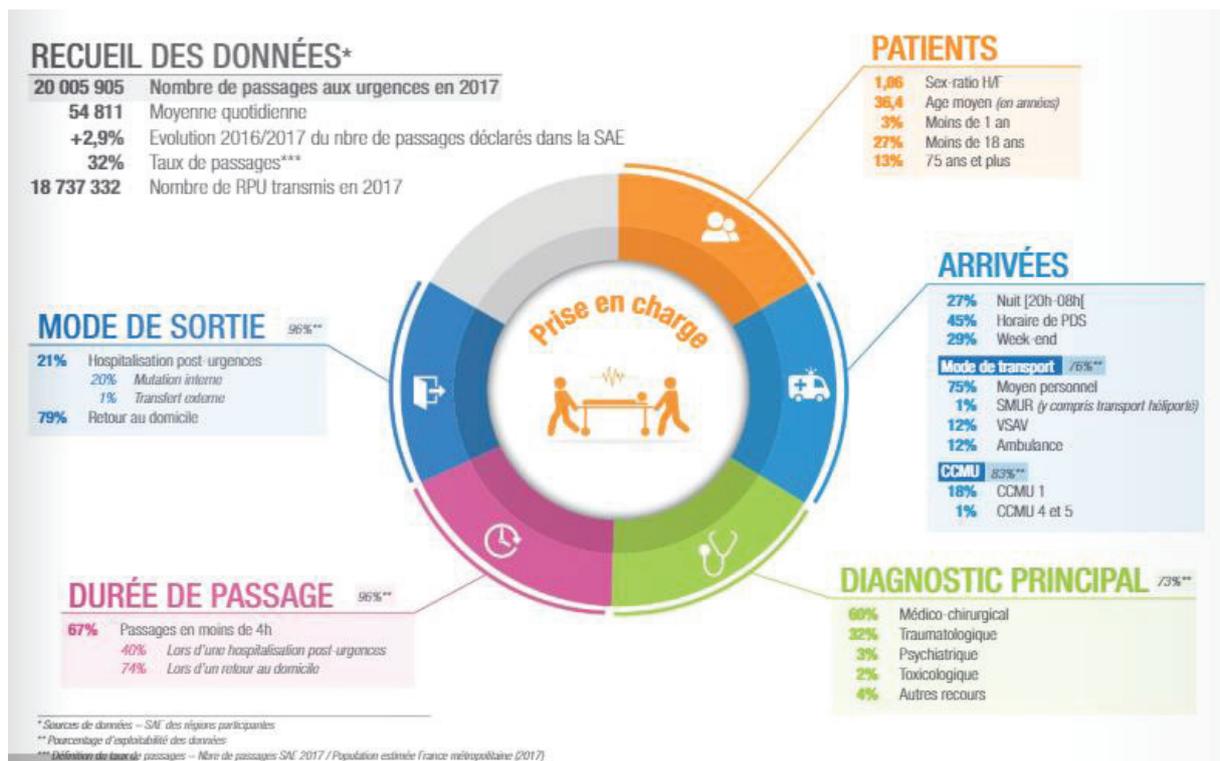


Figure 43 : Chiffres clés des passages aux urgences en France en 2017 (source : FEDORU, 2018)

Cependant, l'augmentation du volume de passages et les problèmes de budget et de structuration renvoient souvent l'image des SU tels qu'une « cour des miracles ». Cette image relève du fait que les urgences sont « un lieu fait de paradoxes puisqu'elles disposent à la fois de moyens humains et techniques importants, emblèmes de l'évolution vers une logique de performance de l'hôpital contemporain, tout en étant un lieu d'accueil ouvert sur la ville, c'est-à-dire ouvert de manière indifférenciée aux souffrances multiformes de la société dans leurs dimensions somatiques, psychiques et sociales qui peuvent parfois être imbriquées chez un même patient » d'après Jérôme Thomas (95).

### 3.2.2.3.1.2. Répartition des services d'urgence

Le secteur hospitalier public représente la majorité du volume de patients pris en charge par un service d'urgence. En effet, 77 % des SU sont situés dans des établissements publics, contre 17 % dans le secteur privé à but lucratif et 6 % dans le secteur privé à but non

lucratif. Au total, 389 SU générales (sans compter les structures pédiatriques) relèvent du public, sur un total de 547 SU (96).

Au niveau spatial, les SU sont répartis sur le territoire de façon plus ou moins homogène. AU niveau régional, dans l'aire métropolitaine, le nombre de SU est assez cohérent avec la répartition démographique et la densité de population (Figure 44).

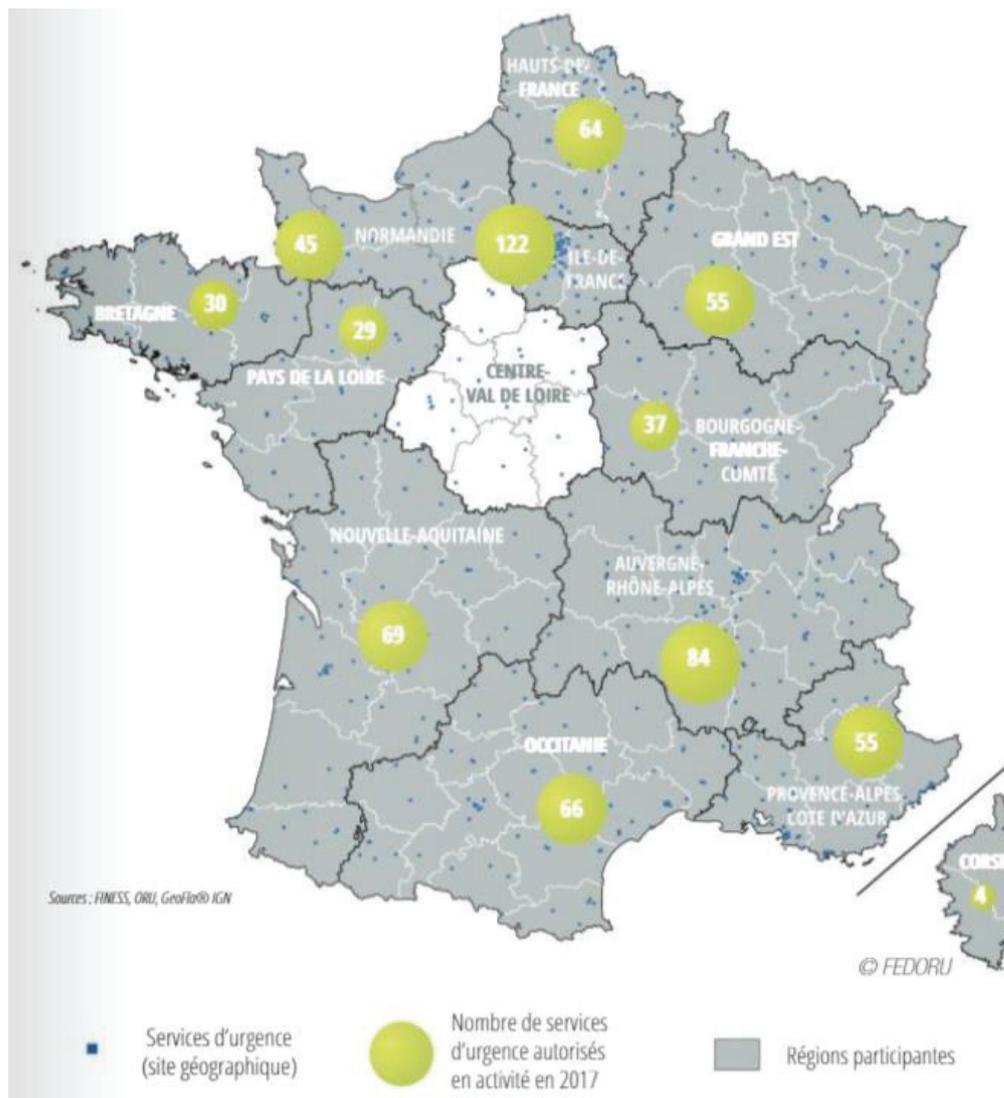


Figure 44 : Répartition spatiale des services d'urgence et volume par région (la FEDORU ne dispose des données de la région Centre-Val-de-Loire) (source : FEDORU, 2018)

### 3.2.2.3.1.3. Les urgences : premier recours pour les AVC

En 2017, 116 171 passages aux urgences ont été comptés pour un AVC/AIT, dont 53 % pour diagnostic d'AVC, soit 61 570 passages (93). Ce chiffre représente 0,6 % du nombre total de passages aux urgences sur l'année (Figure 45).

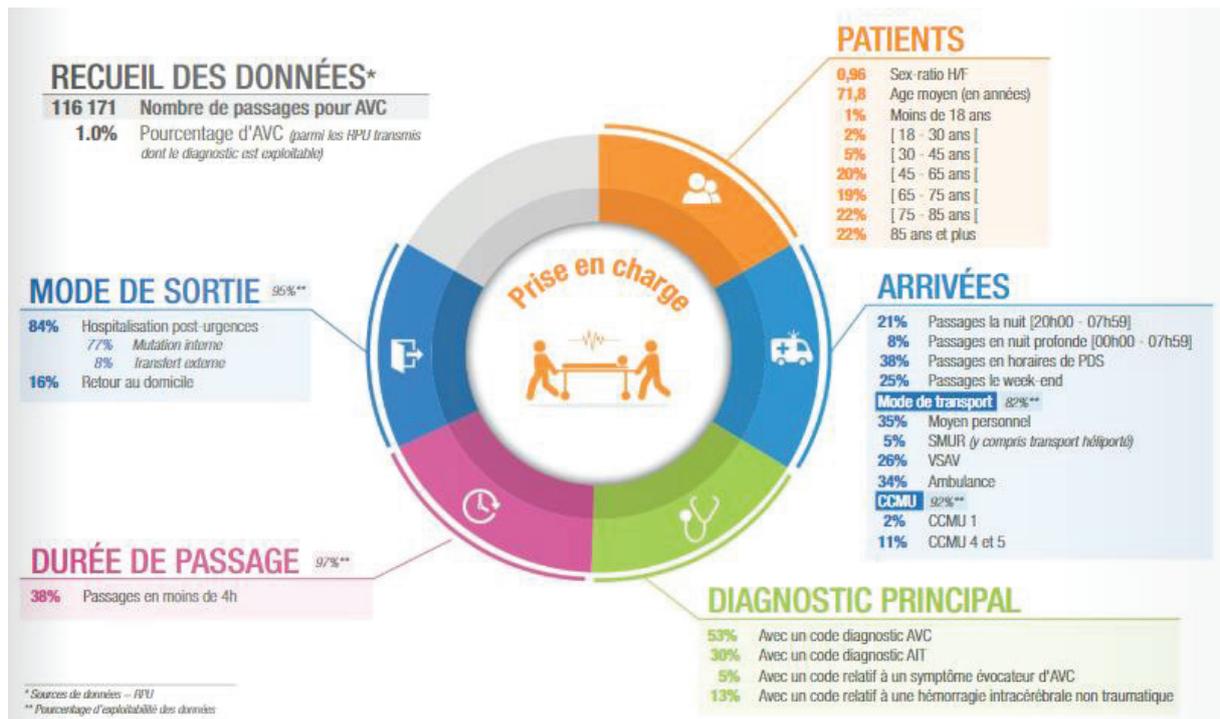


Figure 45 : Chiffres clés des passages aux urgences pour AVC en France en 2017 (source : FEDORU, 2018)

D'après les données du rapport de la DREES de 2017 sur la prise en charge hospitalière des AVC, 116 000 patients ont eu une prise en charge hospitalière pour AVC. Autrement dit, la moitié des AVC sont admis aux urgences avant d'être transférés dans un service spécialisé, UNV ou NRI, pour recevoir le traitement approprié, sous réserve d'éligibilité.

Les SU évoluent et s'adaptent à de nouvelles technologies pouvant modifier leurs pratiques. C'est le cas avec la télémédecine. L'article L-6316-1 du Code de la Santé publique définit ce qu'est la télémédecine :

- « La télémédecine est une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication. Elle met en rapport, entre

eux ou avec un patient, un ou plusieurs professionnels de santé, parmi lesquels figure nécessairement un professionnel médical et, le cas échéant, d'autres professionnels apportant leurs soins au patient. »

- « Elle permet d'établir un diagnostic, d'assurer pour un patient à risque, un suivi à visée préventive ou un suivi post-thérapeutique, de requérir un avis spécialisé, de préparer une décision thérapeutique, de prescrire des produits, de prescrire ou de réaliser des prestations ou des actes ou d'effectuer une surveillance de l'état des patients ».

En France, le plan TLM 2011-2015 a fixé les volontés nationales de déploiement de la télémédecine afin de permettre un accès équitable aux soins en tous lieux et à n'importe quel moment. L'AVC était une des cinq priorités de ce plan TLM. Le but de la TLM est de permettre de développer un maillage important d'accès thérapeutique à la thrombolyse. Dans le cas de la prise en charge de l'AVC, le dispositif télé-AVC a été mis en place sur le territoire. L'urgentiste ayant pris en charge en SU un patient pour suspicion d'AVC ouvre la téléconsultation, dans un box des urgences dédié, et transfère l'imagerie au neurologue pour expertise. Le neurologue télé-consulte alors le patient à l'aide d'une infirmière, de l'urgentiste et si nécessaire d'un radiologue. Sur avis du neurologue, le patient peut alors être thrombolysé à distance par l'urgentiste et ensuite être transféré dans l'UNV ou le service de Neuroradiologie Interventionnelle (NRI) les plus proches. Dans le cas de la réalisation d'une autre geste thérapeutique spécifique ou d'une surveillance neurologique du patient, la décision peut être prise de transférer le patient directement en UNV ou USINV (28). La prise en charge aux urgences de l'AVC est présentée dans le référentiel du Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône (RESUVal) (Figure 46).

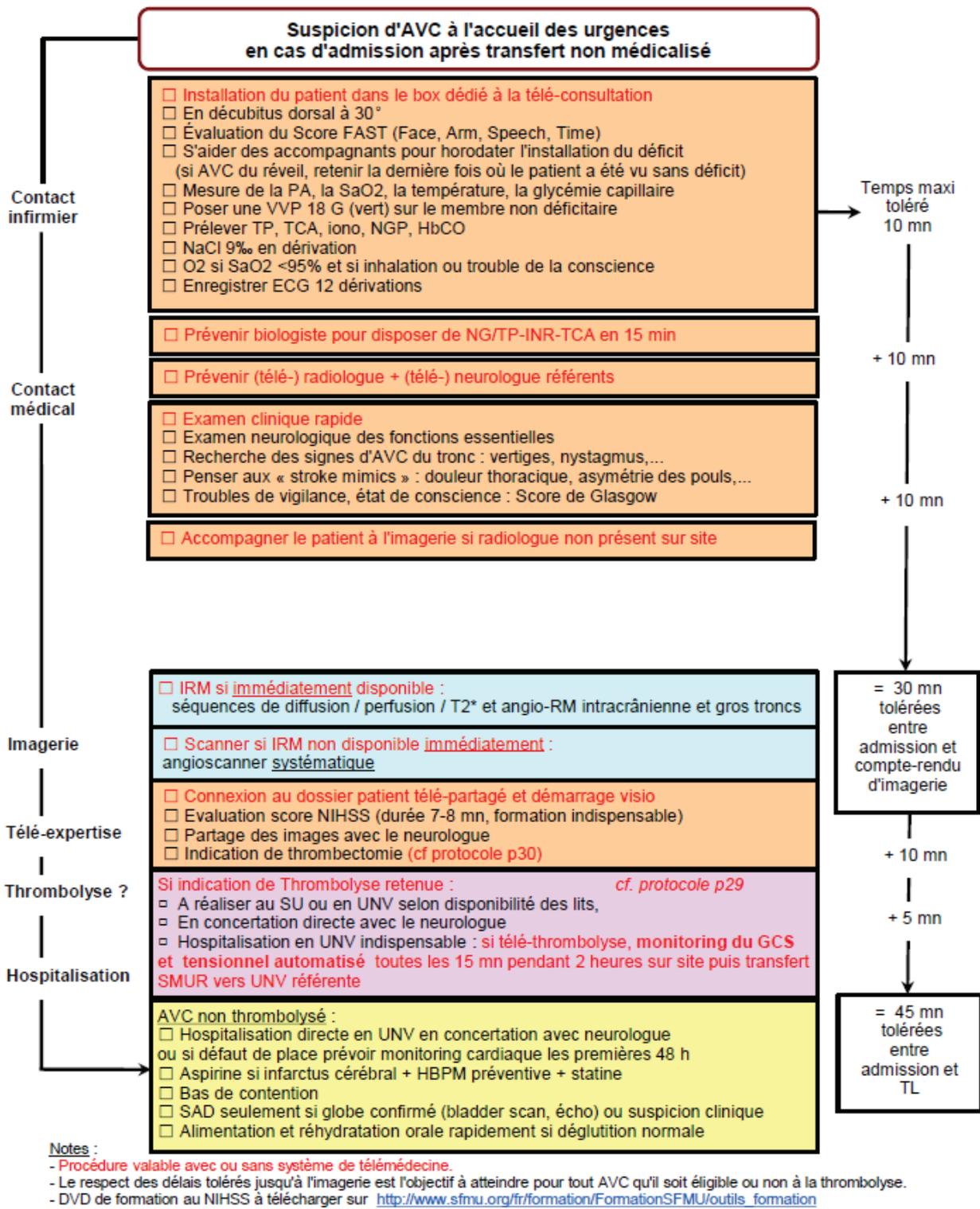


Figure 46 : Référentiel RESUVal pour la prise en charge aux urgences d'une suspicion d'AVC (source : RESUVal, 2019)

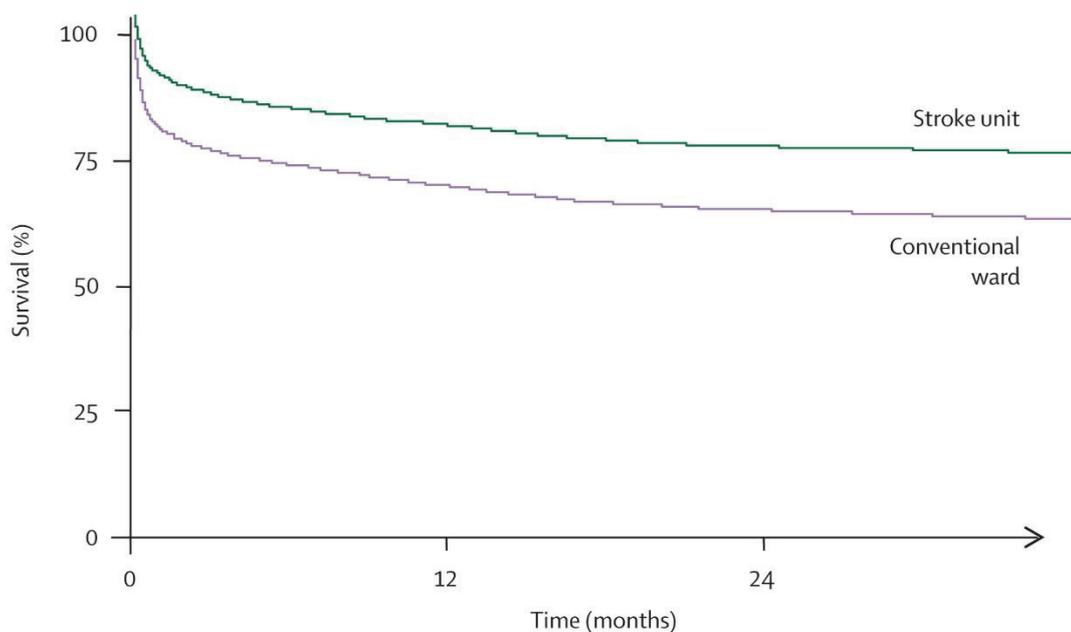
### 3.2.2.3.2. Unités neurovasculaires et Neuroradiologie Interventionnelle : des structures dédiées à l'AVC

#### 3.2.2.3.2.1. Description, objectifs et répartition spatiale

L'UNV est la structure de référence pour la prise en charge des AVC et AIT. En France, la notion d'UNV « primaire » et d'UNV « de recours » s'est développée avec l'évolution des pratiques et des traitements. Ces UNV font référence à la typologie d'UNV proposée par la *Brain Attack Coalition* en 2000 aux Etats-Unis (28). L'UNV primaire, ou de proximité, correspond au *Primary Stroke Center* selon cette typologie, soit une structure disposant d'assez de moyens et de personnel qualifié afin de réaliser la thérapie de référence pour la plupart des AVC, la thrombolyse. Les UNV de recours correspondent aux *Comprehensive Stroke Center*, c'est-à-dire des unités plus spécialisées disposant de personnel, expertise, formation, structure pour diagnostiquer et traiter des patients plus complexes, et notamment pour réaliser la TM grâce à un plateau de NRI. En résumé, UNV et NRI sont des structures complémentaires disposant de niveaux de compétences différents.

L'UNV doit répondre à un certain nombre de critères. En premier lieu, les UNV doivent comporter les notions suivantes, du fait son appartenance à la filière AVC : prévention, soins aigus, réadaptation et soutien médico-social. L'UNV est une unité fonctionnelle, à ce titre elle doit comporter des lits de soins intensifs neurovasculaires et des lits d'hospitalisation dédiés au sein d'un même ensemble géographique : une unité. En outre, l'UNV doit être intégrée au service prenant en charge les pathologies neurologiques. L'UNV est placée sous la responsabilité d'un neurologue formé et expérimenté en pathologies neurovasculaires.

L'objectif principal d'une UNV est de « réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées à un AVC » (28). Pour y répondre, l'UNV doit fédérer le territoire qui l'entoure et mettre en place un maillage afin de réduire les délais de prise en charge. Pour assurer ce maillage, l'UNV coordonne et anime la filière au sein de son territoire par l'intermédiaire notamment de conventions, protocoles et procédures sur les différentes étapes de la prise en charge. De ce fait, l'UNV est accessible 24h/24 et bénéficie d'un accès prioritaire à l'imagerie. Ainsi, l'UNV est l'outil majeur pour améliorer la survie (Figure 47) et les chances de récupération des patients. Plus que la thrombolyse en elle-même ou la TM, l'UNV est « le traitement le plus efficace des AVC » (28).



**Number at risk**

Stroke unit	6636	4709	4398
Conventional ward	4936	3859	3649

Figure 47 : Courbe de survie des patients ayant été admis en UNV ou en service de médecine conventionnel (source, Candelise et al, Lancet, 2004)

La France compte un total de 144 UNV en 2019 d'après les données nationales des ARS, parmi ces UNV 39 disposant de NRI ont réalisé des TM en 2019 d'après la Société Française de Neuroradiologie (97). Entre les régions, des disparités d'accès à l'UNV existent (Figure 48). En effet, la prise en charge est inégale en fonction des régions, sans qu'il n'y ait de réel facteur explicatif à cette répartition.

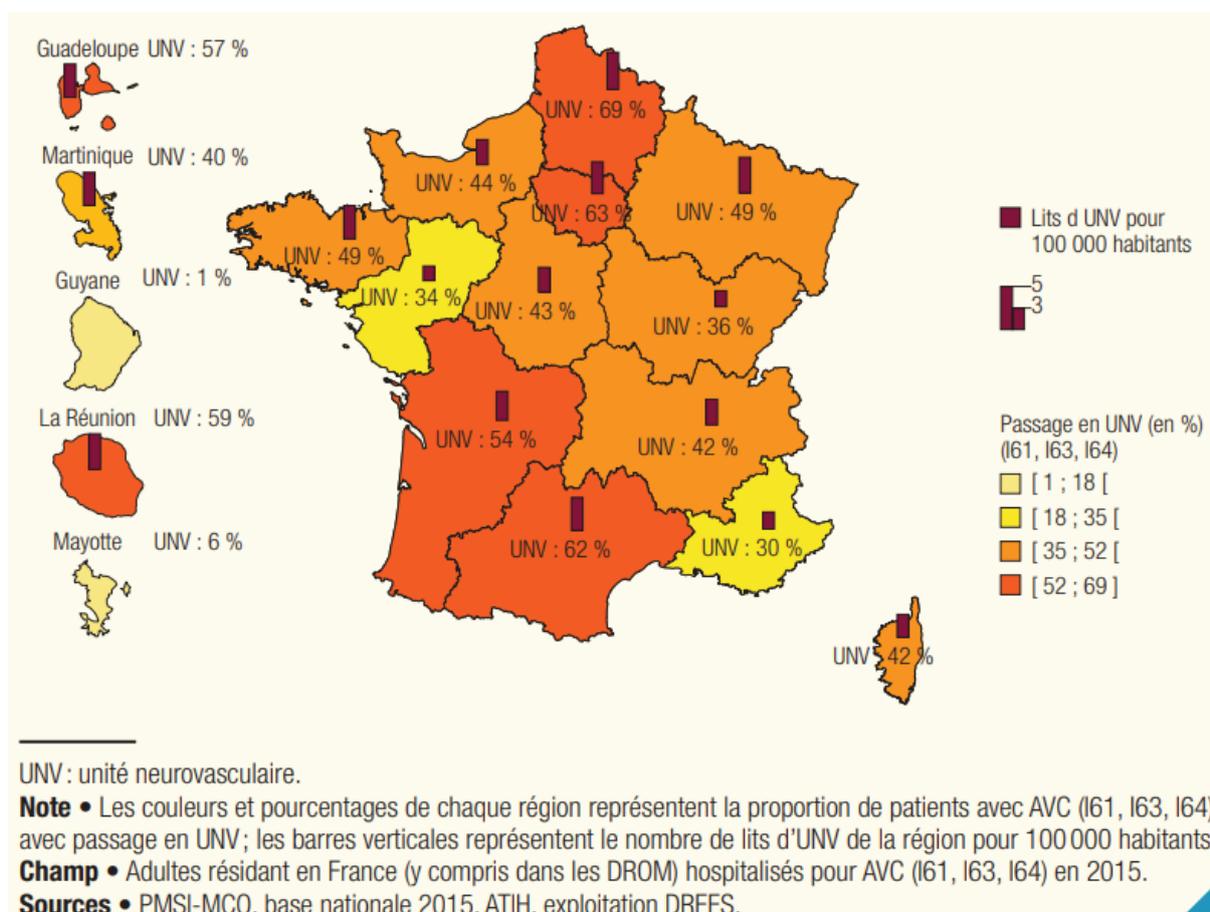


Figure 48 : Disparités régionales de la prise en charge des AVC en UNV et du nombre de lits d'UNV en 2015 (source : DREES, Etudes et Resultats, 2017)

### 3.2.2.3.2.2. Impacts du plan AVC

Le plan national d'actions AVC 2010-2014 a contribué à largement améliorer le développement sur le territoire des UNV et de la NRI. Cependant, les améliorations apportées par le plan AVC restent insuffisantes car de grandes disparités sont encore visibles. Le nombre d'AVC ne cesse d'augmenter et les structures de référence que sont les UNV doivent s'adapter. Les récentes évolutions sur la prise en charge thérapeutique, thrombolyse et TM dans un délai allant jusqu'à 24h, ne font qu'augmenter le nombre de patients éligibles et pouvant être admis en UNV. Avec ces évolutions thérapeutiques, ces disparités ne devraient pas diminuer sans des décisions politiques importantes.

La télémédecine, avec le dispositif télé-AVC, est une forme de réponse à ces évolutions permettant une équité d'accès au traitement. Cependant, d'autres mesures doivent être prises, notamment en rapport avec le nombre de lits des UNV, l'accès à l'imagerie, le

dimensionnement des équipes ainsi que sur la délégation de tâches des neuroradiologues pour une plus grande équité d'accès à la TM. Une autre approche de la prise en charge des AVC pourrait s'intéresser à une réflexion sur les UNV mobiles telles qu'elle se sont développées en Allemagne (98) notamment. En effet, toujours dans une logique d'équité d'accès et de rapidité du traitement, l'UNV est localisée au sein d'une ambulance mobile disposant de tout ce qui fait une UNV : imagerie, laboratoire de première nécessité, matériel médical pour traiter, équipe médicale, télé médecine. Ainsi, c'est l'UNV qui va au patient et non l'inverse comme habituellement. Cette UNV mobile ne semble toutefois pas être adaptée à tous les territoires, selon leurs caractéristiques démographiques notamment, une étude de faisabilité est donc essentielle.

La filière de prise en charge de l'AVC a été décrite d'un point de vue global et national. Cependant, les études menées tout au long du travail décrit dans ce manuscrit ont été réalisées à une échelle plus locale : la région Auvergne Rhône-Alpes (ARA). La partie suivante aura pour objectif de décrire cette région d'un point de vue démographique et topographique afin, notamment, de mieux comprendre les enjeux d'accès. Par ailleurs, la prise en charge de l'AVC sera présentée de façon plus spécifique à la région ARA dans le paragraphe qui va suivre.

## **4. La prise en charge de l'AVC en région Auvergne Rhône-Alpes**

### **4.1. La région Auvergne Rhône-Alpes**

#### **4.1.1. Une région nouvellement créée : contrastes démographiques et géographiques**

##### **4.1.1.1. Une région française parmi les plus dynamiques démographiquement**

La région Auvergne Rhône-Alpes est issue de la loi n° 2015-29 du 16 janvier 2015 relative à la délimitation des régions, aux élections régionales et départementales et modifiant le calendrier électoral. En effet, la nouvelle région est le résultat de la fusion entre les anciennes régions Auvergne et Rhône-Alpes (Figure 49).

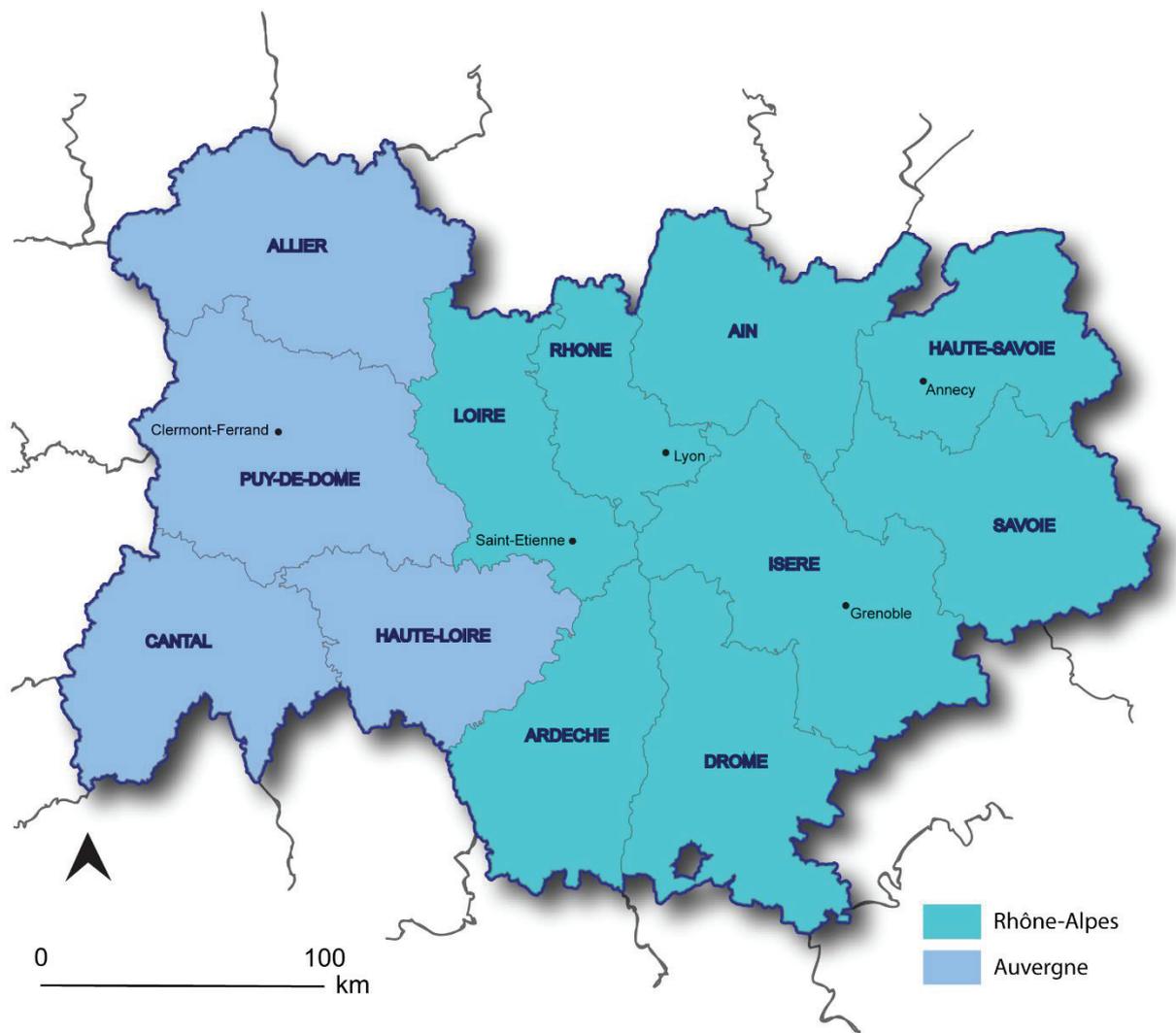


Figure 49 : Région ARA issue de la fusion d’Auvergne et Rhône-Alpes (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

L’Auvergne est nettement moins peuplée que Rhône-Alpes. En effet, selon l’Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), avant la fusion des régions, l’Auvergne comptait 1 354 104 habitants en 2012 contre 6 341 160 pour Rhône-Alpes. Au 1<sup>er</sup> janvier 2016, la nouvelle région comptait 7 917 000 habitants, soit une augmentation annuelle de sa population entre 2011 et 2016 de 0,7% (Figure 50). A l’échelle nationale cette croissance est de 0,4 %, la région ARA fait partie des trois régions françaises (avec Provence-Alpes-Côte d’Azur et les Hauts-de-France) à maintenir cette forte croissance depuis 2006. Cette croissance régionale s’explique par un solde naturel positif et un solde migratoire positif. Au 1<sup>er</sup> janvier 2018, cette croissance de 0,7 % se maintenait avec plus de 8 000 000 d’habitants dans la région.

	Population			Taux de variation annuel moyen (%)					
	2006	2011	2016	de la population		dû au solde naturel		dû au solde migratoire	
				2006-2011	2011-2016	2006-2011	2011-2016	2006-2011	2011-2016
Ain	566 740	603 827	638 425	+ 1,3	+ 1,1	+ 0,5	+ 0,4	+ 0,8	+ 0,7
Allier	343 309	342 729	339 384	0,0	-0,2	-0,3	-0,3	+ 0,2	+ 0,1
Ardèche	306 238	317 277	325 157	+ 0,7	+ 0,5	+ 0,1	0,0	+ 0,6	+ 0,5
Cantal	149 682	147 577	145 969	-0,3	-0,2	-0,4	-0,5	+ 0,1	+ 0,3
Drôme	468 608	487 993	508 006	+ 0,8	+ 0,8	+ 0,4	+ 0,3	+ 0,4	+ 0,5
Isère	1 169 491	1 215 212	1 252 912	+ 0,8	+ 0,6	+ 0,7	+ 0,6	+ 0,1	+ 0,1
Loire	741 269	749 053	761 997	+ 0,2	+ 0,3	+ 0,3	+ 0,3	-0,1	+ 0,1
Haute-Loire	219 484	224 907	227 339	+ 0,5	+ 0,2	0,0	-0,1	+ 0,5	+ 0,3
Puy-de-Dôme	623 463	635 469	650 700	+ 0,4	+ 0,5	+ 0,2	+ 0,1	+ 0,2	+ 0,4
Rhône	1 669 655	1 744 236	1 835 903	+ 0,9	+ 1,0	+ 0,8	+ 0,8	+ 0,1	+ 0,2
Savoie	403 090	418 949	429 681	+ 0,8	+ 0,5	+ 0,4	+ 0,3	+ 0,4	+ 0,2
Haute-Savoie	696 255	746 994	801 416	+ 1,4	+ 1,4	+ 0,6	+ 0,6	+ 0,8	+ 0,8
<b>Auvergne-Rhône-Alpes</b>	<b>7 357 284</b>	<b>7 634 223</b>	<b>7 916 889</b>	<b>+ 0,7</b>	<b>+ 0,7</b>	<b>+ 0,5</b>	<b>+ 0,4</b>	<b>+ 0,3</b>	<b>+ 0,3</b>
<b>France métropolitaine</b>	<b>61 399 733</b>	<b>63 070 344</b>	<b>64 468 792</b>	<b>+ 0,5</b>	<b>+ 0,4</b>	<b>+ 0,4</b>	<b>+ 0,4</b>	<b>+ 0,1</b>	<b>+ 0,1</b>

Figure 50 : Evolution de la population de la région ARA depuis 2006 par départements et croissance (source : INSEE, 2018)

Comme sur le reste du territoire national, la part de personnes de plus de 60 ans a augmenté (un habitant sur quatre a plus de 60 ans) (Figure 51). Cependant, la région est plus jeune que la moyenne nationale. Cela s'explique par une natalité élevée et par le profil plutôt jeune des nouveaux arrivants dans la région. La population se répartit de façon égale, autour des 25 %, entre les quatre grandes catégories d'âge : 0 à 19 ans, 20 à 39 ans, 40 à 59 ans et plus de 60 ans. Ainsi, la moitié de la région peut être considérée comme une population active en âge de travailler. La proportion de plus de 60 ans relativement faible par rapport aux autres régions et une espérance de vie élevée font que la région a une mortalité relativement faible par rapport à la moyenne française. La natalité est quant à elle élevée (3<sup>ème</sup> position

nationale), expliquant la forte part de moins de 19 ans, avec une fécondité (nombre moyen d'enfants par femme) dans la moyenne nationale. Cependant, cette fécondité a baissé depuis 2014, de ce fait, même la natalité est supérieure au reste du territoire national, elle est également en baisse. D'autre part, la mortalité augmente ces dernières années, notamment expliqué par la proportion de baby-boomers de la région. Ainsi, à moyen terme, le solde migratoire pourrait être le premier, voire le seul, moyen de croissance démographique en ARA (99).

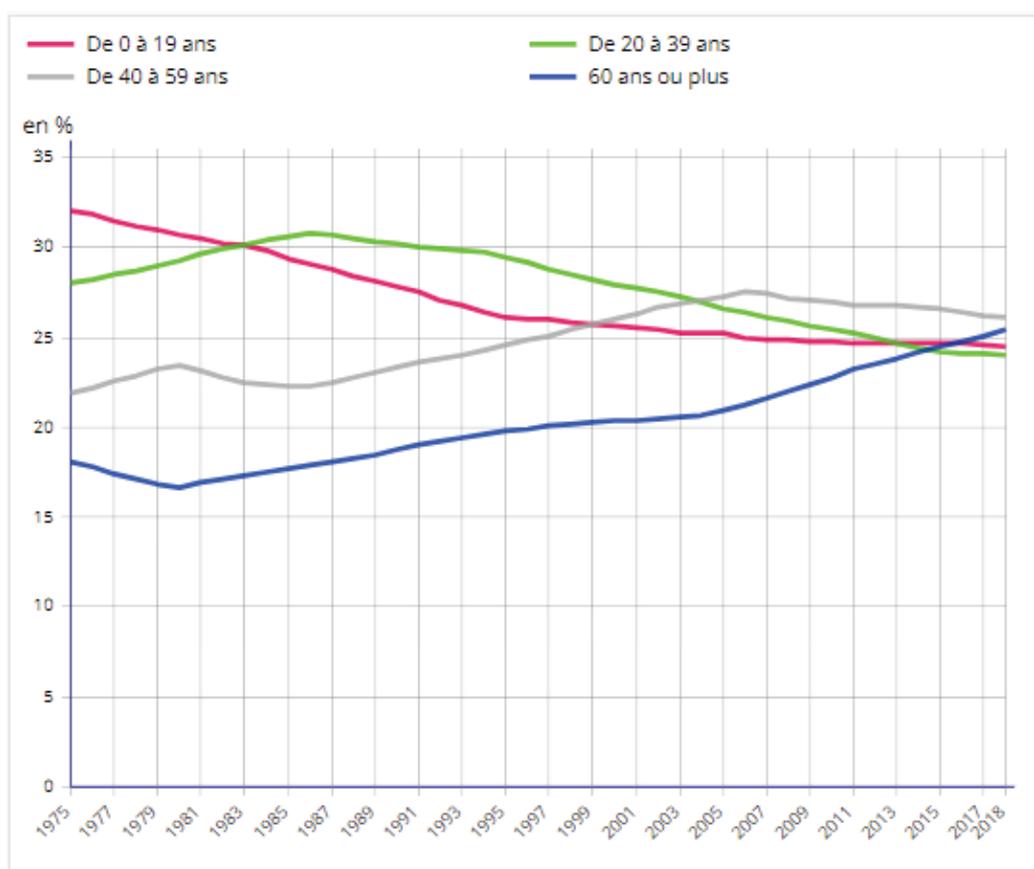


Figure 51 : Evolutions des quatre grandes classes d'âges en région ARA entre 1975 et 2018 (source : INSEE, 2018)

Cependant, au niveau départemental des contrastes sont visibles (Figure 52). Les départements auvergnats sont moins peuplés et perdent de la population, à part dans le Puy-de-Dôme. Cela s'explique par un solde naturel négatif et solde migratoire nul. Le gain de population dans le Puy-de-Dôme est dû notamment à un solde migratoire positif (+0,2 %)

expliqué par l'attractivité de son pôle urbain majeur : Clermont-Ferrand. Au contraire, les départements de Rhône-Alpes sont dynamiques. L'Ain et la Haute-Savoie ont un solde migratoire très positif (+0,8 %) notamment expliqué par la proximité avec la Suisse et l'agglomération lyonnaise, ainsi ces deux départements ont des croissances populationnelles fortes. Croissance également expliquée par le profil jeune de nouveaux arrivants, dynamisant ainsi également le solde naturel de ces départements. Après le Rhône, l'Isère est le deuxième département le plus peuplé et contribue à l'augmentation de la population de la région avec une croissance depuis 1975 de 0,9 %. Cependant, entre 2015 et 2018 sa population a crû moins rapidement.

Département		Population		Evolution annuelle moyenne entre 1975 et 2018 (en %)		
		1975	2018 (p)	totale	due au solde naturel	due au solde migratoire
01	Ain	376 277	649 700	1,3	0,5	0,8
03	Allier	379 172	339 000	- 0,3	- 0,3	0
07	Ardèche	257 419	328 600	0,6	0	0,6
15	Cantal	166 827	144 200	- 0,3	- 0,3	0
26	Drôme	361 976	516 200	0,8	0,3	0,5
38	Isère	859 713	1 272 800	0,9	0,6	0,3
42	Loire	743 008	762 500	0,1	0,3	- 0,2
43	Haute-Loire	205 875	227 400	0,2	- 0,1	0,3
63	Puy-de-Dôme	580 118	655 200	0,3	0,1	0,2
69	Rhône	1 429 046	1 878 100	0,6	0,7	- 0,1
73	Savoie	305 060	433 800	0,8	0,4	0,4
74	Haute-Savoie	446 888	829 700	1,4	0,6	0,8
<b>Auvergne-Rhône-Alpes</b>		<b>6 111 379</b>	<b>8 037 100</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>0,2</b>

Figure 52 : Evolution des populations départementales de la région ARA entre 1975 et 2018 (source : INSEE, 2018)

La figure 53, qui représente la population en anamorphose traduit très bien les tendances démographiques de la région décrites auparavant. Cette carte représente de façon déformée les départements, de sorte que leur superficie est proportionnelle à leur population, l'échelle de couleur représente quant à elle la croissance démographique.

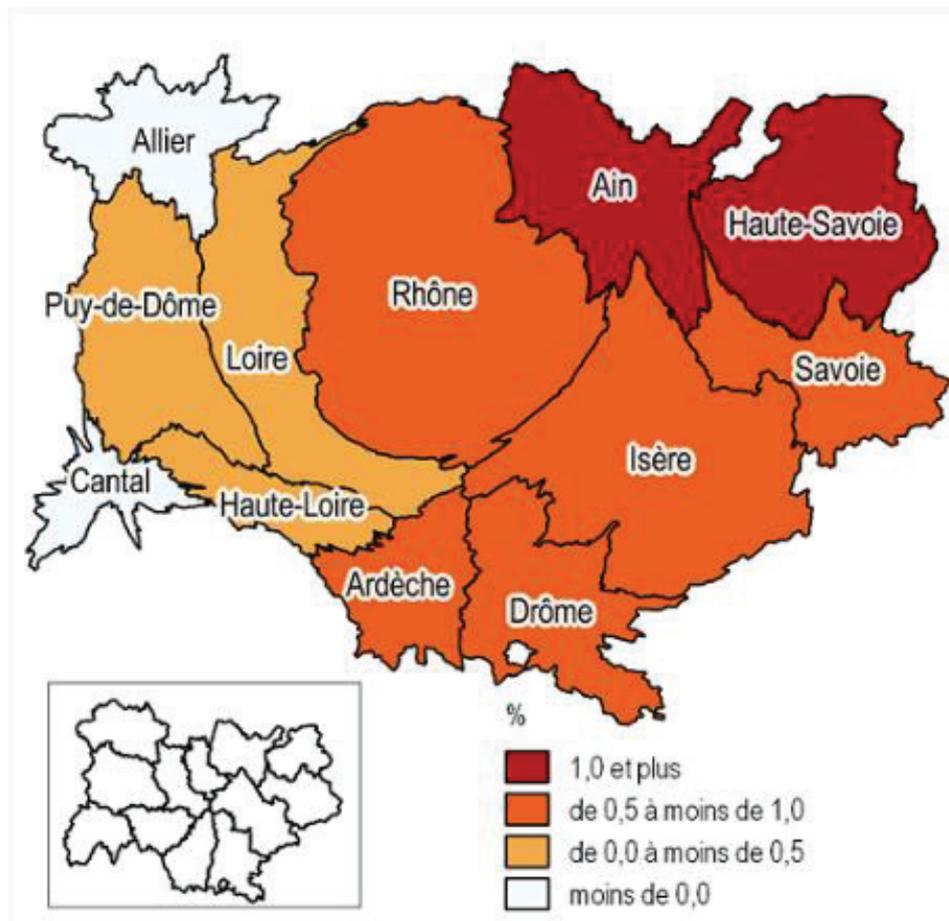


Figure 53 : Carte en anamorphose de l'évolution moyenne annuelle de la population en ARA en fonction de la population de chaque département (la superficie correspond à la taille de la population) (source : INSEE, 2018)

#### 4.1.1.2. Une région géographiquement contrastée

Grâce à la fusion des régions de 2015, la nouvelle région ARA fait 69 711 km<sup>2</sup> de superficie, soit la troisième région de France métropolitaine (Figure 54). Au niveau topographique, la région se caractérise par deux massifs montagneux :

- le Massif Central : sur la moitié ouest de la région, depuis l’Auvergne jusqu’aux vallées de la Saône et du Rhône. Les altitudes de ce massif sont moyennes, de 500 à 1 900 mètres. Le relief, issu de formations volcaniques, est formé de vallées escarpées en étoile autour des massifs qui forment un enclavement. Dans sa partie sud, il forme une barrière naturelle.
- les Alpes : situées sur la partie est de la région. Les massifs sont d’altitudes relativement élevées, cependant les vallées sont profondes mais restent très accessibles.

Toujours en termes de relief, la partie centrale de la région se distingue par des massifs montagneux de faible altitude (Monts du Lyonnais, Monts de la Madeleine, Monts du Forez ou le Jura). La vallée du Rhône structure l’espace régional, le traversant du nord au sud. Cette vallée est un axe de circulation stratégique et majeur puisque différents axes se rejoignent en ce lieu. Une autre typologie d’espaces est visible en ARA : les plaines. Ainsi, au nord se situent la Dombes, la plaine du Forez, alors que celles de la Limagne et du Bourbonnais se localisent au nord du Massif Central.

Au niveau hydrologique, on retrouve un grand nombre de cours d’eau, dont certains sont majeurs à l’échelle nationale. À l’est, le Rhône et ses affluents traversent la région du nord au sud et se déversent dans la Méditerranée. À l’ouest, le plus long fleuve de France, la Loire, ainsi que son principal affluent l’Allier, s’écoulent sur le territoire du sud en direction de l’Atlantique. En outre, la région compte des grands lacs, notamment au pied du massif alpin : lac Léman, lac d’Annecy par exemple. De plus petits lacs sont présents dans les Alpes et le Massif Central.

Les caractéristiques physiques d’ARA sont de nombreux atouts pour son attractivité et son rayonnement national et international, et ce dans des secteurs variés : production d’énergie, tourisme, économie rurale, agriculture.

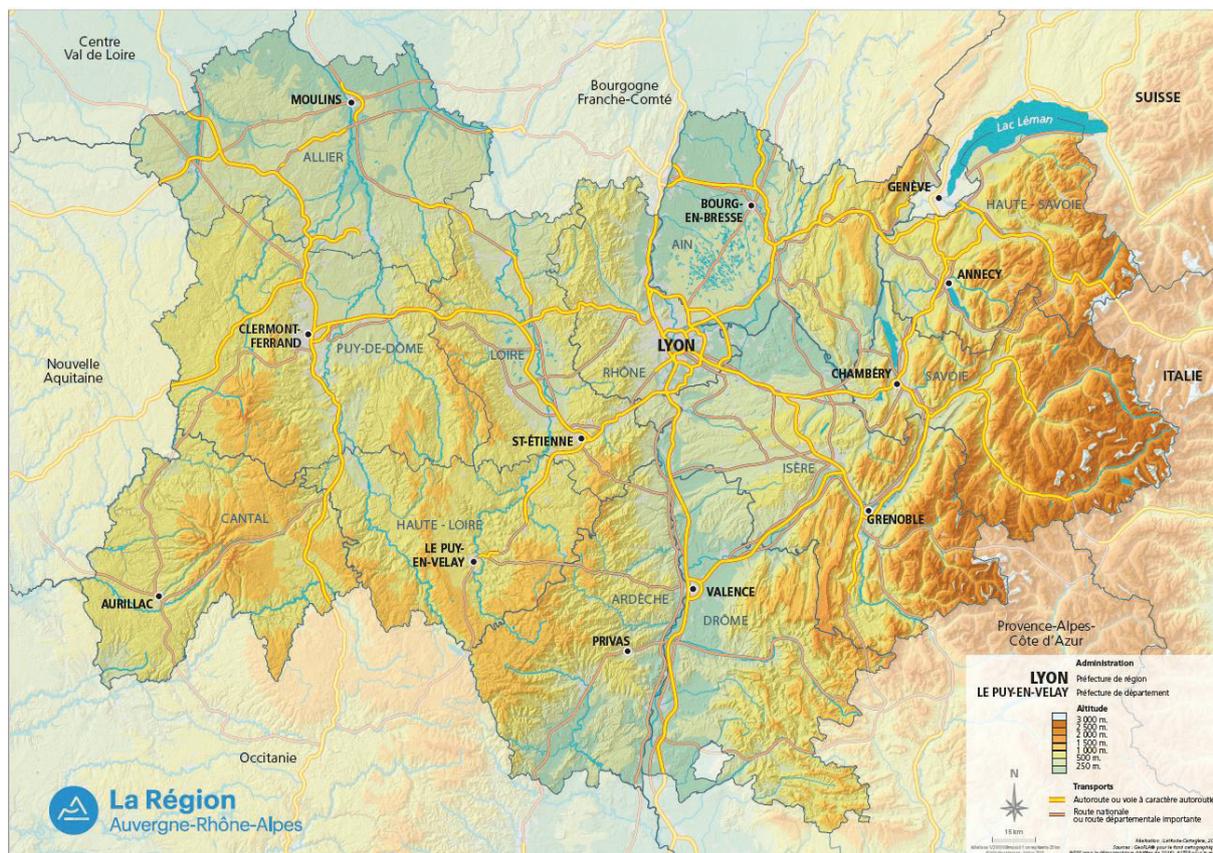


Figure 54 : Caractéristiques physiques de la région ARA (source : Région Auvergne Rhône Alpes, 2018)

Des axes de communications majeurs s’inscrivent dans la répartition territoriale de ces différents espaces, notamment dans les vallées (Figure 55). La région étant frontalière avec la Suisse et l’Italie, les flux sont importants, surtout routiers et ferroviaires. En outre, la région compte cinq aéroports dont la fréquentation dépasse le seuil des 100 000 passagers annuels. Lyon Saint Exupéry accueille annuellement 8,5 millions de passagers, les vols internationaux représentant 64 % du trafic. La vallée du Rhône forme « le couloir rhodanien » qui est un axe national et européen majeur représenté par son offre multimodale : autoroute, axe ferroviaire (ligne TGV), voie fluviale. Cependant, malgré cette pluralité d’offres, sa sur-fréquentation entraîne sa saturation. Au contraire, les transversales routières est-ouest (A89, N79) sont nettement moins fréquentées. Avec la fusion des régions, ces axes constituent le principal lien terrestre de transport entre Auvergne et Rhône-Alpes et pourraient ainsi voir leur volume de flux augmenter et leur rôle de renfort territorial se développer.

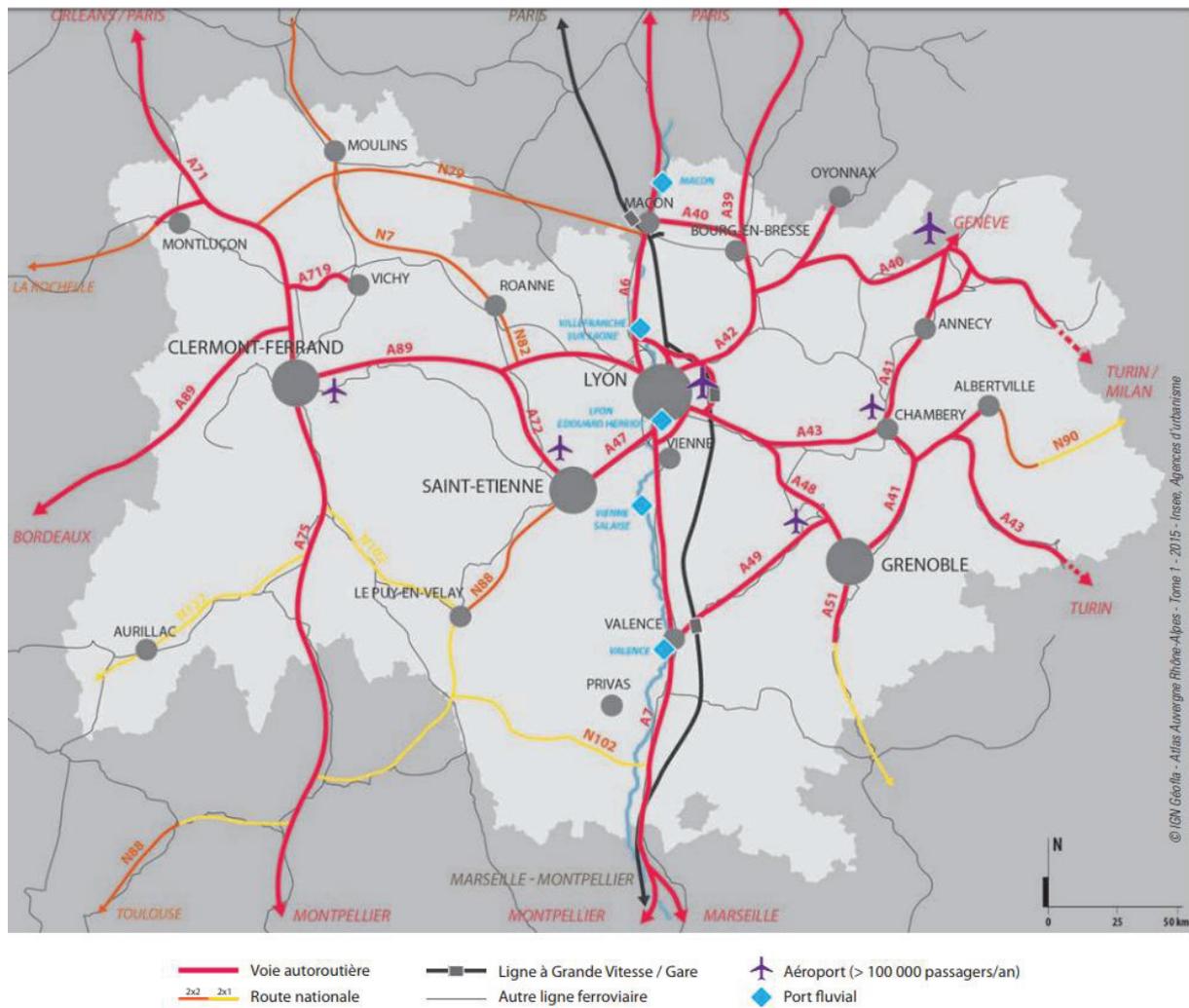


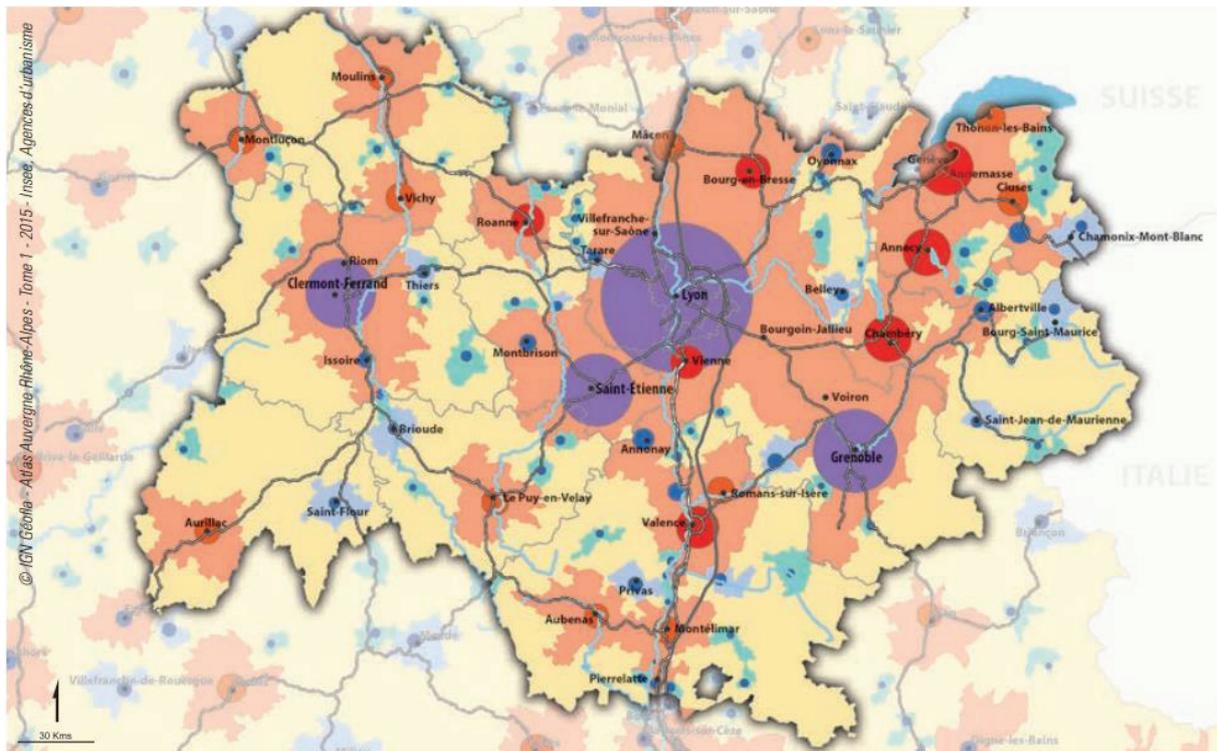
Figure 55 : Les principaux axes de communications de la région ARA (source : Région Auvergne Rhône Alpes, 2018)

Les grandes aires urbaines structurent le territoire national. Ces grandes aires urbaines s'organisent autour d'un grand pôle urbain d'au moins 10 000 emplois. Au niveau régional, près de la moitié de la surface d'ARA est occupée par de grandes aires urbaines et 85 % de la population y vivent, chiffre supérieur à la moyenne nationale (83 %) (100). La région totalise 21 aires urbaines de plus de 50 000 habitants (Figure 56). Lyon et son aire urbaine représentent 2,2 millions d'habitants, soit quasiment 1/3 de la population régionale (29 %), ce qui en fait la deuxième aire urbaine de France après Paris. La moitié de la population régionale est concentrée dans quatre aires urbaines régionales, elles-mêmes dans les 20 premières aires urbaines françaises : Lyon, Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand.

	Population	
	Aires urbaines	Pôles urbains
Lyon	2 214 100	1 584 700
Grenoble	679 900	504 700
Saint-Étienne	512 800	371 900
Clermont-Ferrand	469 900	262 900
Genève - Annemasse (partie française)	292 200	166 000
Annecy	221 100	159 800
Chambéry	217 400	181 500
Valence	175 600	127 500
Bourg-en-Bresse	122 800	58 800
Vienne	112 300	93 300
Roanne	107 200	80 200
Cluses	90 900	85 700
Thonon-les-Bains	88 900	73 600
Vichy	84 200	65 900
Montluçon	79 300	57 500
Montélimar	74 700	52 600
Le Puy-en-Velay	74 500	38 100
Romans-sur-Isère	73 200	56 100
Aurillac	65 000	33 300
Moulins	61 300	37 300
Aubenas	59 100	40 000

Figure 56 : Les 21 aires urbaines de plus de 50 000 habitants de la région ARA (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015)

Ces aires urbaines se caractérisent par leur continuité. Les aires urbaines de Lyon, Saint-Etienne, Vienne, Annonay, Roanne et Bourg-en-Bresse forment ainsi un tissu urbain et périurbain continu. Un autre ensemble est visible le long du sillon alpin avec les aires de Grenoble, Chambéry, Annecy et Annemasse. Un troisième ensemble, plus à l'ouest, en Auvergne, est formé par les aires urbaines de Clermont-Ferrand, Vichy et Issoire (Figure 57). Les zones plus montagneuses du territoire sont reconnaissables à l'absence d'aires urbaines de grande taille : ces aires sont de petites tailles et discontinues. Ce schéma est par exemple très visible dans la partie auvergnate du Massif Central, à l'ouest de la région.



Source : Insee, Recensement de la population 2012

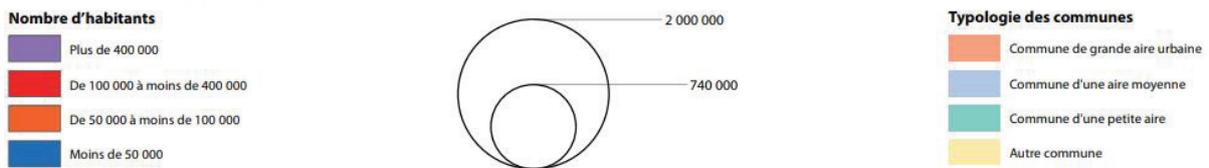


Figure 57 : Les grandes aires urbaines de la région ARA (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015)

#### 4.1.2. Le territoire moteur de la région : le département du Rhône et la Métropole de Lyon

##### 4.1.2.1. Une attractivité mesurable démographiquement

Le Rhône est un territoire essentiel dans la région Auvergne Rhône-Alpes. Depuis le 1er janvier 2015, le département a évolué puisque la circonscription départementale du Rhône recouvre deux collectivités territoriales (Figure 58). La Métropole de Lyon forme la première collectivité avec 59 communes, les 208 communes restantes correspondent au périmètre de l'ancien Rhône hors Métropole pour le conseil départemental. Le terme utilisé dans les paragraphes suivants représente ces deux entités spatiales.



Figure 58 : Redécoupage du département du Rhône depuis 2015 (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

En 2016, le Rhône comptait 1 835 900 habitants, soit le quatrième département français le plus peuplé (101). Parmi ces habitants, trois sur quatre résident dans la Métropole de Lyon. La croissance démographique est relativement similaire dans les deux collectivités, ce qui fait qu'entre 2011 et 2016 le département a connu une croissance de + 1 % par an. Lyon est la ville la plus peuplée du département, avec plus de 500 000 habitants intra-muros et une aire urbaine de plus de 2 millions d'habitants. L'attractivité des aires urbaines est telle que 98 % des habitants du Rhône y vivent, engendrant une accélération de la croissance

démographique dans ces aires et un dynamisme démographique dans les zones périurbaines (Figure 59). Ce dynamisme de l'urbain et du périurbain entraîne à l'opposé une baisse démographique dans les espaces ruraux, hors de l'emprise de ces grandes aires urbaines. L'omnipotence de la Métropole de Lyon est telle que seule Villefranche-sur-Saône (hors de la Métropole) apparaît dans les dix villes les plus peuplées du département.

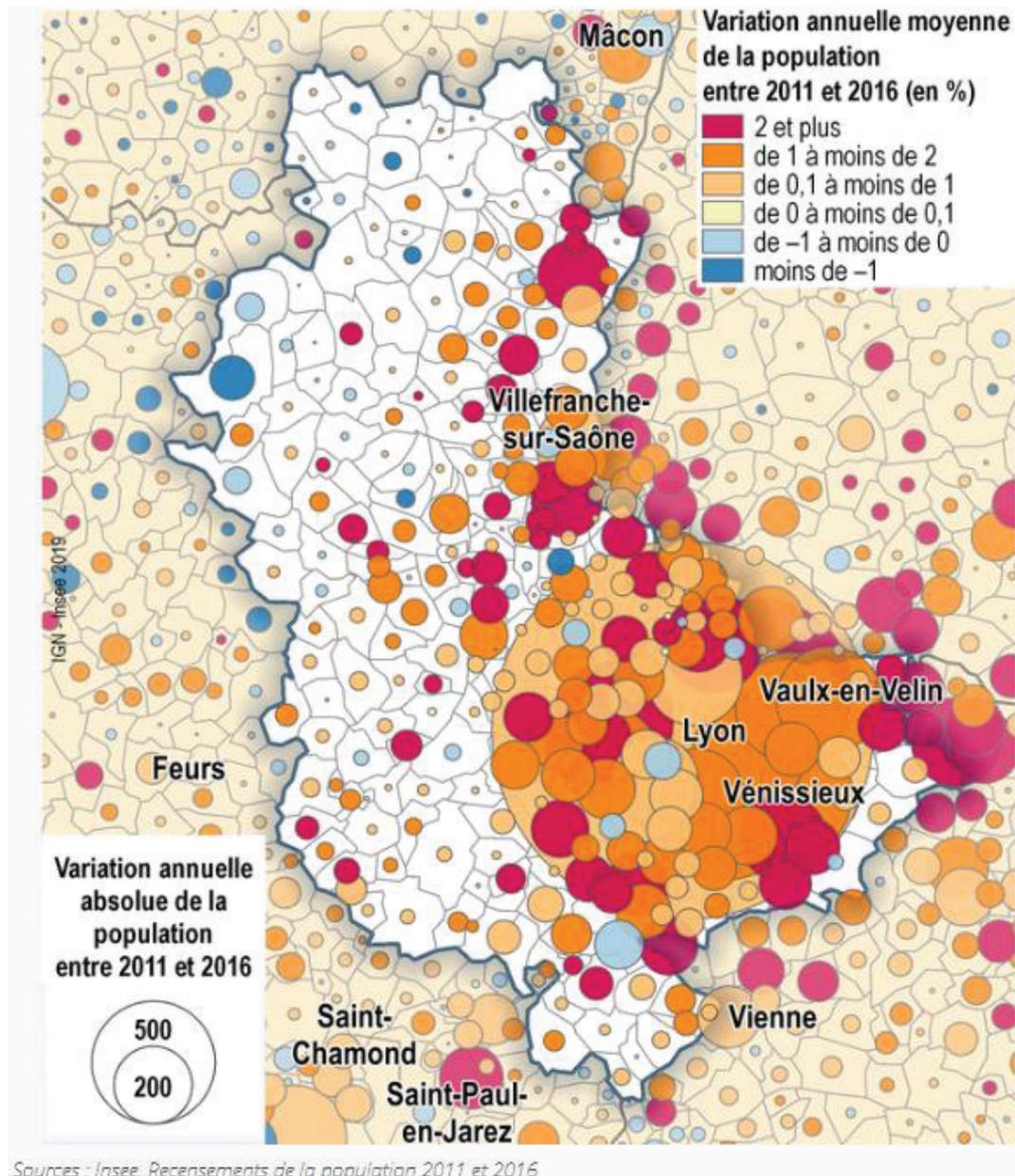


Figure 59 : Evolution de la population (absolue et moyenne) des communes du Rhône entre 2011 et 2016 (source : INSEE, 2019)

#### 4.1.2.2. Des secteurs économiques divers et un emploi dynamique

Fin 2016, la Métropole de Lyon représentait un quart de l'emploi de la région ARA avec 772 000 emplois. Le secteur tertiaire marchand est un moteur de l'emploi dans la Métropole et dans le département, avec plus de la moitié des emplois (Figure 60). Dans la Métropole, une surreprésentation des activités tertiaires comme le commerce, les services informatiques et les activités financières et d'assurance est notable, comme dans toute grande aire urbaine. Au contraire, l'industrie a une faible part avec un emploi sur dix, mais reste tout de même un secteur dynamique pour une grande aire urbaine. Le Rhône comptait 176 000 emplois fin 2016. Malgré un secteur tertiaire marchand très dynamique (deux-tiers des emplois), les secteurs d'emploi sont plus diversifiés que dans la Métropole du fait du profil moins urbain du territoire : l'emploi dans l'industrie (16,6 %) et la construction (7,5 %) y est notamment supérieur de 2 % au reste de la région. En outre, la part de non-salariés du Rhône est plus importante que celle de la Métropole (22 000 emplois). Plusieurs types d'industries sont représentées dans le Rhône : textile, machines-équipements et caoutchouc-plastiques (102).

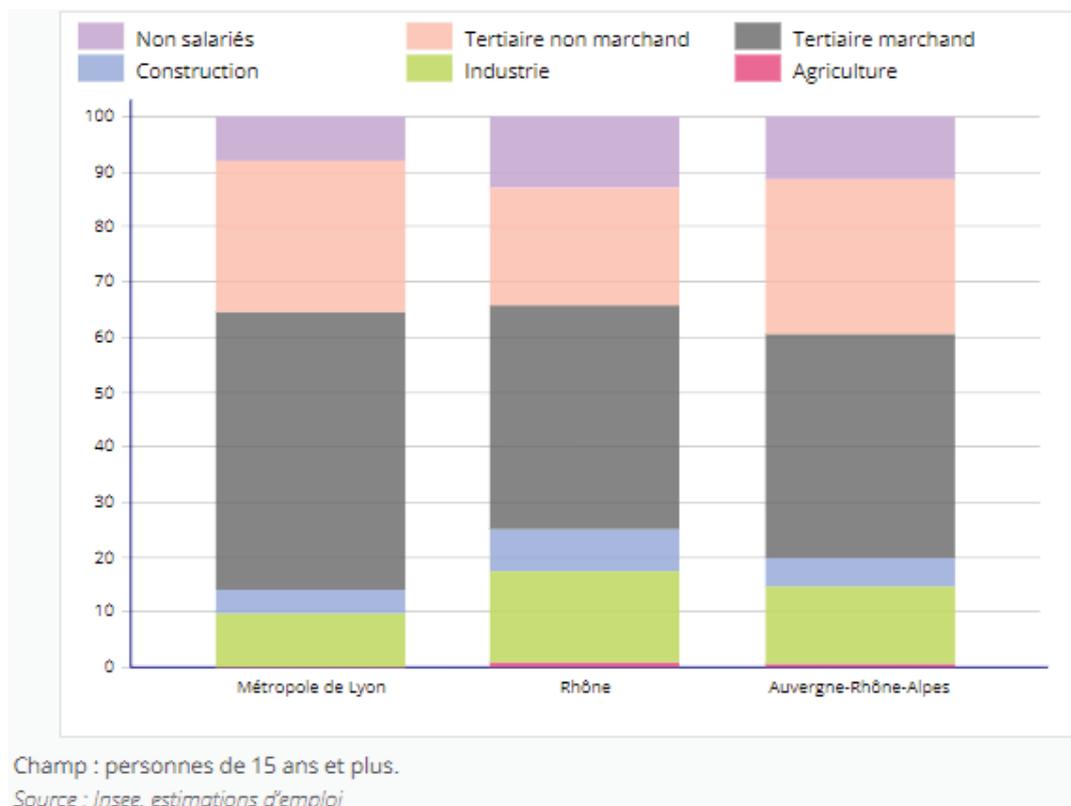
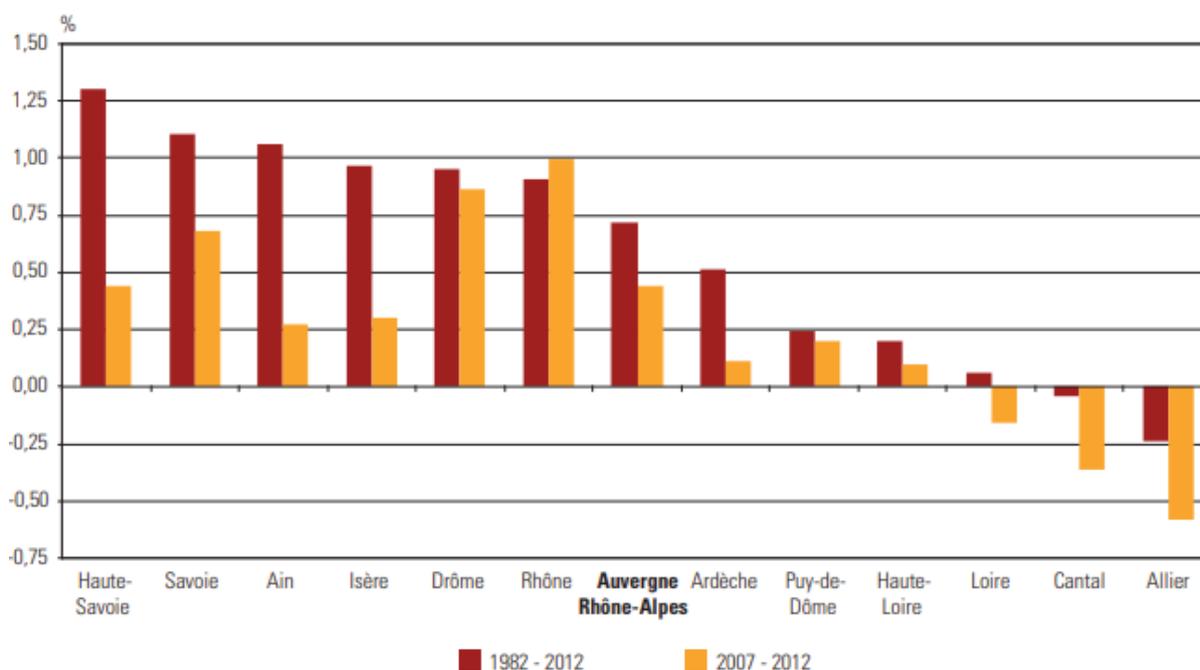


Figure 60 : Emploi total par secteur dans la Métropole de Lyon, le Rhône et la région ARA fin 2016, en % (source : INSEE, 2019)

Depuis 1982 le département ne cesse de gagner annuellement de l'emploi. Sur la période récente, il s'agit du département le plus attractif au niveau Rhône-Alpes, mais également par rapport à la nouvelle région ARA (Figure 61). En effet, entre 2010 et 2016 la Métropole de Lyon et le Rhône ont eu une hausse moyenne de l'emploi annuelle de 1,1 % (102). De plus, le Rhône, par rapport aux autres départements de la région a enregistré une croissance importante dans presque tous les secteurs de l'emploi. Les hausses sont moins importantes dans les autres départements, voire en retrait dans l'Allier, le Cantal et la Loire (). Comme expliqué précédemment, le secteur tertiaire est très présent dans la Métropole et le Rhône, la forte croissance du secteur explique la hausse enregistrée sur ces territoires : + 1,3 % par an dans la Métropole, + 1,6 % dans le Rhône et +0,9 % dans la région. En France, sur la même période, seul le département Seine-Saint-Denis est plus dynamique.

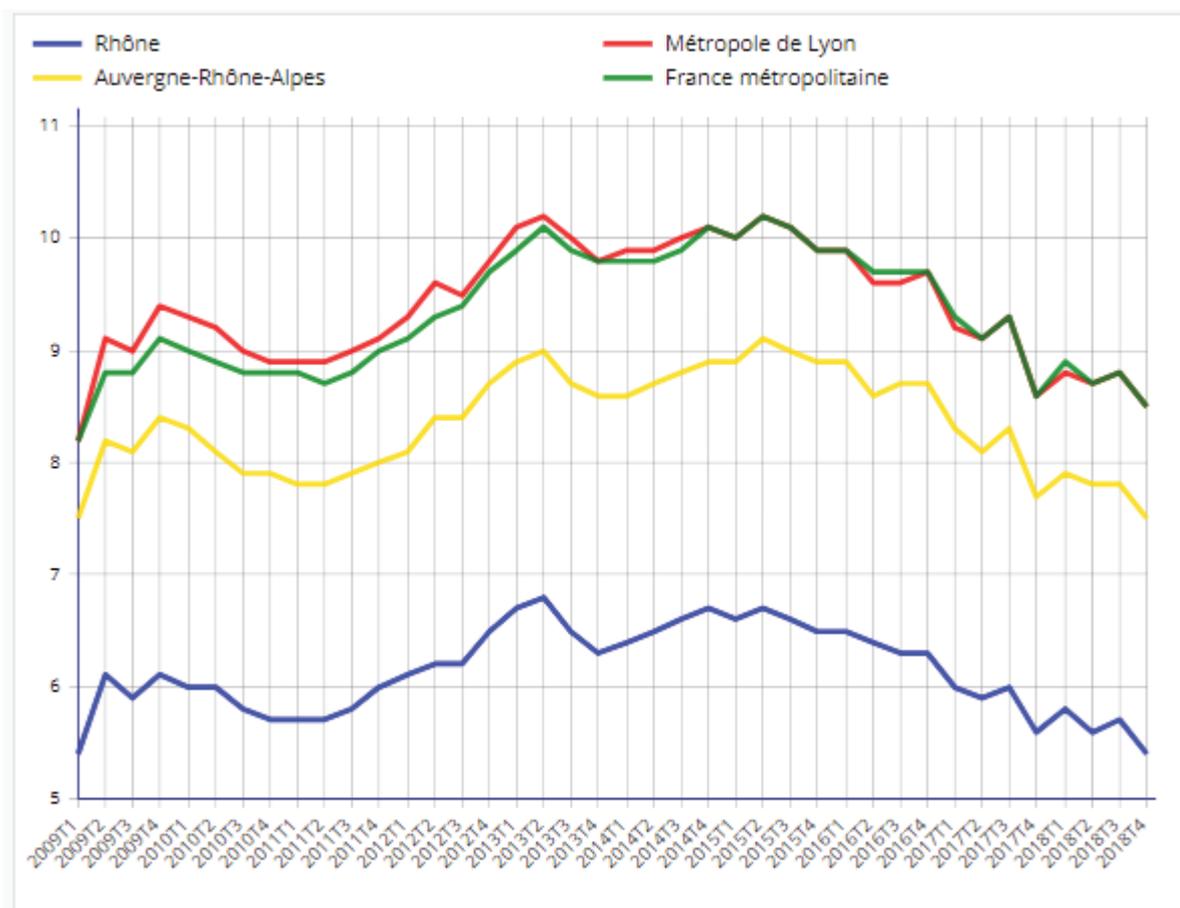


Source : Insee - Recensements de la population au lieu de travail

Figure 61 : Taux (%) de variation annuelle de l'emploi dans les départements de la région (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015)

En termes de chômage, le Rhône est moins touché (5,4 %) que la Métropole de Lyon (8,5 %) fin 2018. Le dynamisme et l'attractivité de la Métropole expliquent en partie ce taux de chômage élevé, mais dans la moyenne nationale. En effet, l'attractivité attire des

personnes sans emploi ayant l'ambition d'y trouver un emploi, sans forcément en trouver rapidement. Le Rhône se caractérise par une population périurbaine moins précaire et donc moins touchée par le chômage. Par ailleurs, on retrouve dans le Rhône un grand nombre de personnes y habitant mais travaillant dans la Métropole. Quand on compare à la région ARA, le Rhône a un taux de chômage de 2 % inférieur (Figure 62). On peut également noter que les courbes suivent toutes les mêmes tendances, avec notamment une baisse du chômage depuis 2015.



Source : Insee, Taux de chômage localisés

Figure 62 : Taux de chômage, en %, de la population active de la Métropole de Lyon, du Rhône, de la région ARA et français (source : INSEE, 2019)

## 4.2.Des réseaux des urgences structurants

### 4.2.1. Rôles et objectifs

L'article L6321-1 et suivant du Code de la Santé Publique définit le rôle des réseaux de santé. La Circulaire N°DHOS/O3/CNAM/2007/88 du 2 mars 2007 relative à l'organisation des réseaux de santé décrit les outils d'évaluations de ces réseaux. D'après l'article L6321-1 et suivant, ces réseaux ont pour objectif « de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires [...]. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne [...] Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations. Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers ». Si les réseaux répondent à ces exigences, ils peuvent ainsi bénéficier d'un financement de l'Etat.

Les réseaux sont en majorité constitués sous forme d'association loi 1901. En France, il en existe environ 700 réseaux, financés par le Fonds d'Intervention Régional (FIR) à hauteur de 167M€ en 2011 (Figure 63). Au niveau régional, les ARS développent les réseaux, veillent à leur cohérence et à leur articulation et les évaluent.

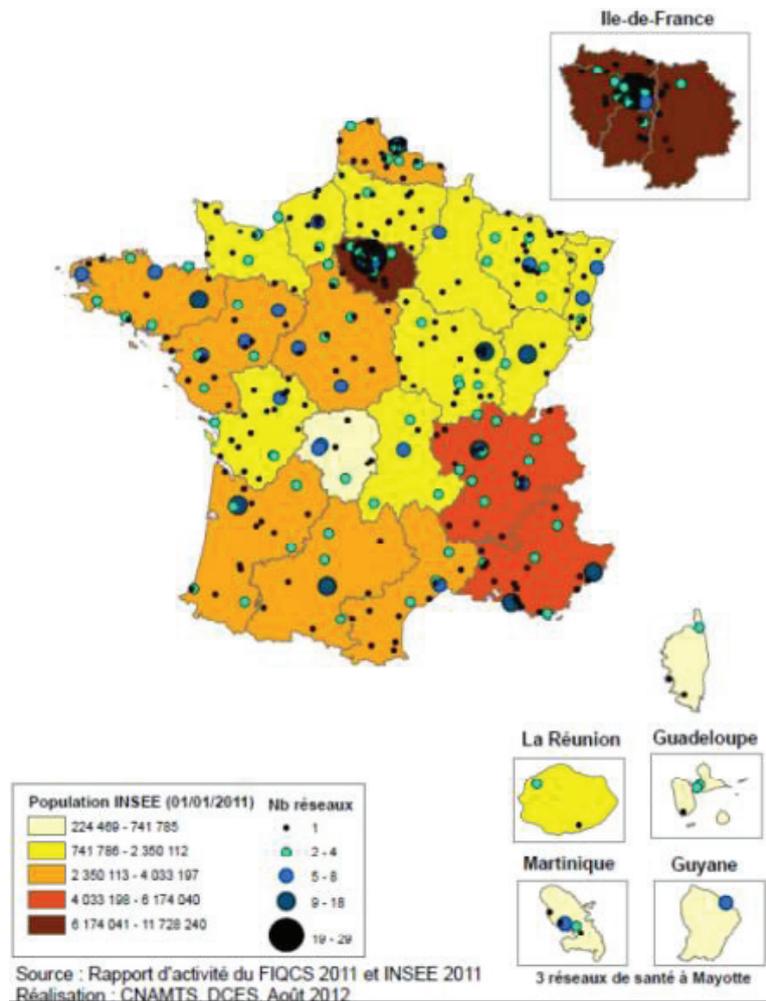


Figure 63 : Répartition des réseaux de santé financés en 2011 (source : solidarites-santé.gouv.fr, 2016)

Les réseaux d'urgence de la région ARA contribuent à la prise en charge des urgences et de leurs suites sur le territoire de santé, notamment pour assurer l'accès à des compétences, à des techniques et à des capacités d'hospitalisation dont ne disposent pas chacun des établissements membres. Ces réseaux ont également pour objectif de coordonner leurs actions et leurs moyens. Les établissements inscrivent dans leur contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens leur appartenance à un réseau. Une convention constitutive du réseau précise les activités de soins et les pathologies pour lesquels les établissements membres s'engagent à accueillir et à prendre en charge les patients qui leur sont adressés par le SAMU ou par la structure des urgences. Les quatre réseaux des urgences de la région, travaillant en collaboration sont : RESUVal, RENAU (Réseau Nord Alpin des Urgences), REULIAN (Réseau d'Urgences Ligérien Ardèche Nord) et RAMU (Réseau Auvergnat de Médecine d'Urgence).

## 4.2.2. Quatre réseaux qui s'articulent dans la région

### 4.2.2.1. RESUVal

Le RESUVal (Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône) existe depuis 11 ans. Il est constitué de deux médecins coordinateurs, d'une assistante de coordination, de deux chargés d'études, d'une méthodologiste, d'un biostatisticien, d'une ARC (Attachée de Recherche Clinique), d'une infirmière et de deux secrétaires. Le Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône a été créé en 2008 et est hébergé par le CH de Vienne. RESUVal fait suite à une démarche réussie d'un réseau d'urgences cardiologiques RESCUe qui fonctionne depuis 2004. Il est financé par l'ARS, au titre d'une MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation) et permet de répondre aux termes de la circulaire du 13 février 2007 relative à la prise en charge des urgences. RESUVal concerne tous les établissements de santé publics et privés, disposant d'une structure d'urgence sur la partie médiane de Rhône-Alpes. Ainsi, le réseau compte 34 établissements permettant de recueillir les données patients alimentant les différents registres (Figure 64).

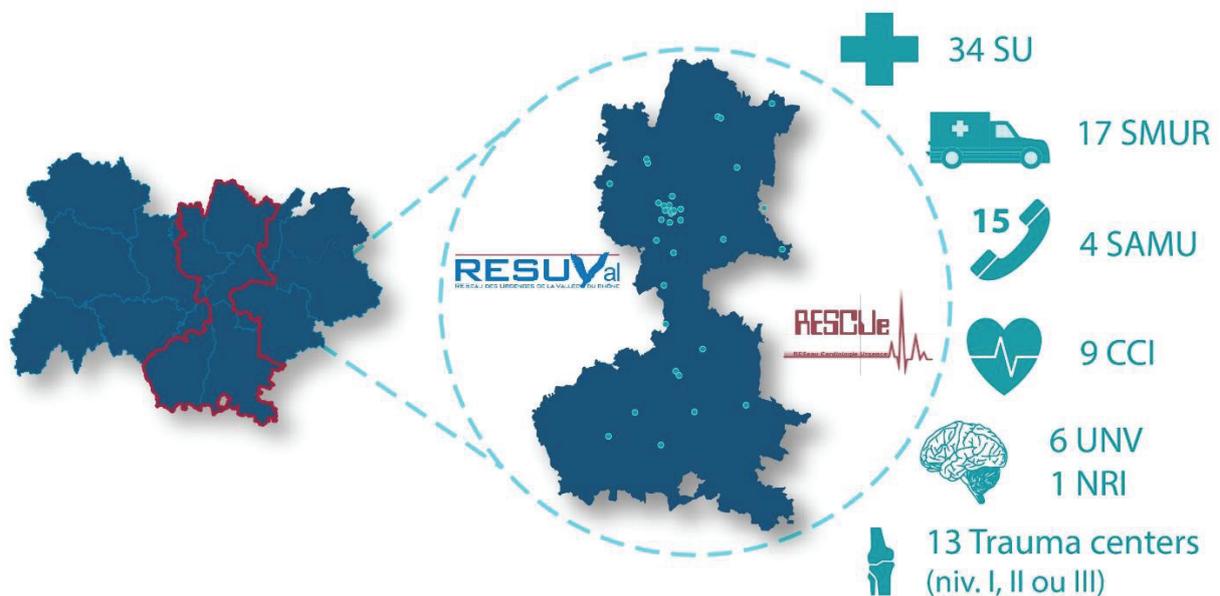


Figure 64 : Localisation du RESUVal en région ARA et caractéristiques des établissements du réseau (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

L'adhésion de l'établissement à un réseau d'urgences entre dans les critères d'évaluation des visites de conformité. RESUVal a pour finalité d'améliorer la qualité et la sécurité des soins et d'assurer au patient une prise en charge équivalente quel que soit le lieu de sa prise en charge. Ainsi, l'activité de RESUVal repose sur un partenariat étroit entre les spécialités médicales, chirurgicales et la médecine d'urgence. Il permet de développer des relations étroites, de structurer les filières et de faire évoluer les pratiques, en termes de prise en charge des malades, de transfert et transfert secondaire. Il repose sur des partages de connaissances et d'expertise et l'intégration des recommandations scientifiques nationales et internationales. Ces réseaux d'urgences, RESCUe et RESUVal, ont pour terrain d'étude la vallée du Rhône.

Trois registres principaux sont coordonnés par RESCUe – RESUVal :

- Registre cardiologique : infarctus (OSCAR)
- Registre neurologique : AVC thrombolysés (100% d'exhaustivité)
- Registre traumatologique : TRAUMA system

RESCUe et RESUVal ont été mis en place sur la base d'un modèle standardisé d'observation :

- Édition de référentiels partagés
- Formation
- Diffusion
- Evaluation par des registres observationnels de pratique clinique.

Ce modèle standardisé d'observation est notamment permis grâce au recueil réalisé par un ARC (Attaché de Recherche Clinique) depuis 10 ans. Ce recueil se fait sur la base du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Ainsi, l'association bénéficie du soutien de l'ARS (Agence Régionale de Santé) Auvergne Rhône-Alpes.

Par ailleurs, dans une logique de diffusion, l'association est fortement investie dans l'organisation d'événements à l'intention d'un public médical de spécialistes. C'est ainsi que différents séminaires sont mis en place depuis un certain nombre d'années. De ce fait, l'année 2019 a vu se dérouler son 9ème « Printemps de la médecine d'urgence » en mai dernier, et sa 12ème édition des « Etats généraux de l'AVC » en novembre.

En outre, RESCUE - RESUVal a mis en place une application mobile, outil d'aide à la décision pour les professionnels de santé. Cette application donne accès à des référentiels professionnels dans le domaine des soins d'urgence. Ils sont élaborés par des professionnels de santé, pour des professionnels de santé, à partir des recommandations de bonnes pratiques nationales et internationales. Ils sont réactualisés annuellement et font l'objet d'un consensus entre médecins représentant de la médecine d'urgence et des spécialistes concernés, au sein du bassin sanitaire du RESUVal. Ils apportent une aide à la décision diagnostique, thérapeutique et d'orientation du patient dans le cadre de l'urgence. Cette application a vu le jour grâce au soutien financier apporté à RESUVal par l'Agence Régionale de Santé en Rhône-Alpes et ne bénéficie d'aucun support industriel.

#### 4.2.2.2. RENAU

Le RENAU a pour objectif de structurer les filières et l'organisation des soins en médecine d'urgence au sein de l'arc nord alpin français (Figure 65). Le RENAU coordonne dix filières de soins d'urgences, une commission paramédicale et une commission scientifique. Une méthodologie de travail identique est appliquée au sein du RENAU :

- Identification d'une problématique de terrain : organisationnelle ou médicale
- Recherche d'un consensus régional en accord avec les recommandations internationales
- Publication de référentiels et procédures.

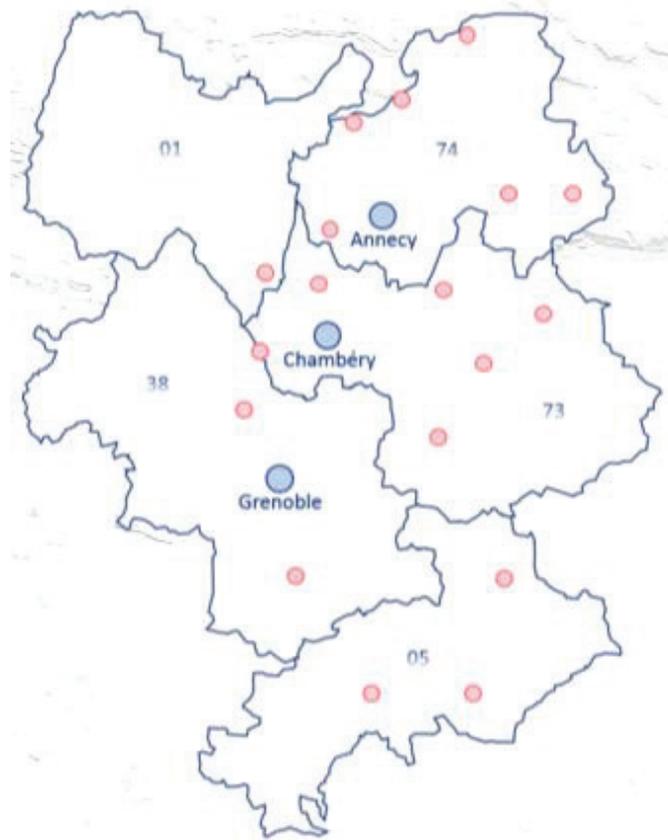


Figure 65 : Répartition des établissements au sein du RENAU (source : RENAU, 2019)

Au sein de chacune des filières, des contenus scientifiques sont rédigés par les membres des bureaux (médecins urgentistes, médecins spécialistes concernés par la problématique). Avant chaque publication de contenu, la commission scientifique les évalue et des registres d'évaluation et enquêtes transversales vérifient leurs applications. Ces résultats permettent ainsi d'adapter les procédures régionales pour une efficacité maximale. Plusieurs journées de formation scientifique sont proposées chaque année. Elles reposent sur l'enseignement post-universitaire, l'évaluations des pratiques et des ateliers médico-soignants.

La cellule de coordination du RENAU est basée au CH Annecy-Genevois. Elle est composée de trois médecins, huit technicien(ne)s de recherche clinique et une secrétaire.

#### 4.2.2.3. REULIAN

Le réseau compte 12 établissements. Ces établissements sont ceux du département de la Loire et du nord du département de l'Ardèche. Le REULIAN a pour volonté d'atteindre les objectifs suivants : faciliter un accès efficace aux soins en tout point du territoire, offrir une réponse univoque à tout patient, garantir une orientation adéquate des patients en fonction des pathologies à traiter. Pour répondre à ces objectifs, le REULIAN mène différentes actions :

- Participer à l'amélioration et l'harmonisation de la qualité de soins dans le cadre de l'urgence
- Promouvoir la formation professionnelle continue des acteurs de la médecine d'urgence
- Participer à l'élaboration de procédures de prise en charge des actions de prévention, d'épidémiologie et de recherche
- Participer à des travaux scientifiques

La cellule de coordination du REULIAN est basée au CH de Firminy. Elle se compose de deux médecins coordinateurs, deux médecins chargés d'études, une statisticienne et une secrétaire.

#### 4.2.2.4. RAMU

Le RAMU contribue à la prise en charge des urgences et de leurs suites en Auvergne, notamment pour assurer l'accès à des compétences, à des techniques et à des capacités d'hospitalisation dont ne dispose pas chacun des établissements membres, et vise à coordonner leurs actions et leurs moyens. Le réseau s'intéresse à certaines activités spécifiques de soins et de pathologies, et notamment en neurologie (AVC), syndrome coronarien (infarctus), traumatisés sévères, Pédiatrie/Néonatalogie pour lesquels des travaux sont en cours.

Le RAMU compte 15 établissements répartis dans les départements du Puy-de-Dôme, de l'Allier, de la Haute-Loire et du Cantal. Le RAMU comprend :

- Un comité scientifique, organe de pilotage comprenant les responsables des structures d'urgences, le président du collège auvergnat de médecine d'urgence et

les responsables des SAMU des 4 départements, avec pour Président le Pr Schmidt, responsable de la filière universitaire de médecine d'urgence.

- Une assemblée générale organisée chaque année en présence des directeurs d'établissements.
- Un coordonnateur : Dr Jonathan Duchenne.

Les quatre réseaux ont pour spécificité de s'intéresser à l'AVC. Ainsi, la région ARA bénéficie d'un maillage de réseaux d'urgence structurés permettant de collecter des données sur les patients et les pratiques des professionnels, mais ayant également un rôle dans la prévention de la population et des professionnels sur l'AVC.

### 4.3. Spécificités régionales de prise en charge de l'AVC

#### 4.3.1. Répartition des structures

##### 4.3.1.1. Les services d'urgence

Les services d'urgence sont au nombre de 78 en région ARA, 63 en Rhône-Alpes et 15 en Auvergne. Parmi ces 78 SU, 45 disposent d'un SMUR et 12 SAMU se répartissent dans toute la région (Figure 66). En 2017, les SU de la région ont enregistré 2 563 102 de passages (93), soit une augmentation d'activité de 3,7 %. La région enregistre la plus grosse activité d'urgence en France après la région Ile-de-France (4 440 914 passages). En moyenne, la région ARA compte un taux de passage pour 10 000 habitants de 3209 passages. Quand cette activité est rapportée à la population, le nombre de passages pour 10 000 habitants se situe au sixième rang de la hiérarchie française, dans laquelle la Normandie se situe au premier rang avec un taux de 3 786 passages (93).

Au niveau de la filière AVC, 28 SU sont équipés du dispositif télé-AVC. Pour AVC, 14 051 passages aux urgences ont été enregistrés par le RPU en 2017. Ce volume de patients pris en charge pour AVC classe la région ARA en quatrième position du plus grand nombre de passages, la région Nouvelle-Aquitaine avec 18 323 passages était en tête de nombre de prises en charge.

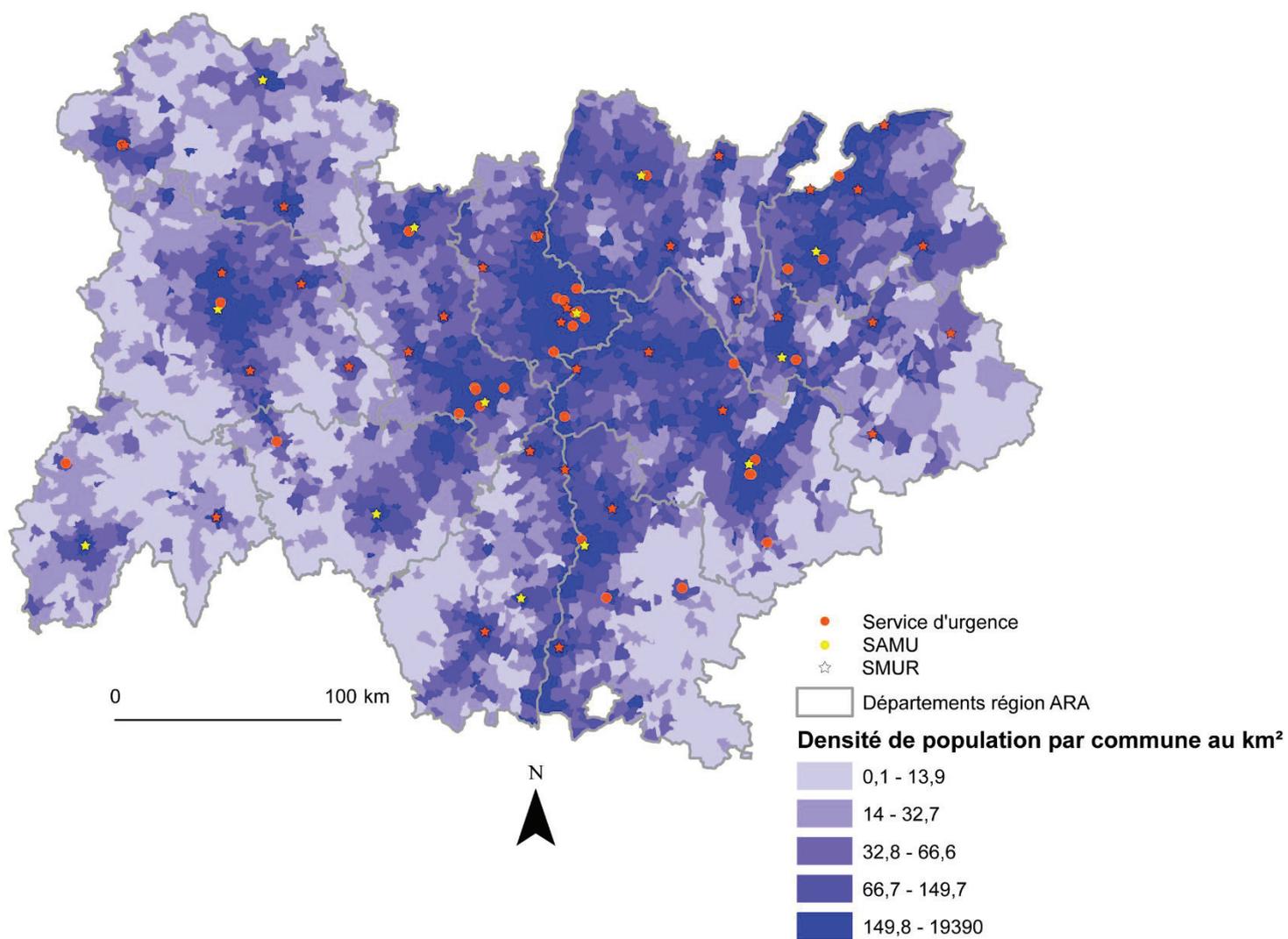


Figure 66 : Répartition des SU et SAMU en région ARA en fonction de la densité de population de 2017 (sources : IGN, INSEE, DGOS 2018 ) réalisée par J. Freyssenge, 2019

#### 4.3.1.2. Les UNV primaires et de recours

La région ARA compte 16 UNV, 4 en Auvergne et 12 en Rhône-Alpes. Comme l'illustre la Figure 67 les UNV sont situées dans des CH, donc dans des zones peuplées. Ce lien entre UNV et population explique le plus faible nombre d'UNV en Auvergne, un territoire dont la densité de population est relativement faible.

Le réseau RESUVal compte 6 des 12 UNV de Rhône-Alpes : Bourg-en-Bresse, Villefranche-sur-Saône, Lyon, Vienne, Valence, Montélimar. Les UNV de Montluçon, Vichy, le Puy-en-Velay et Clermont-Ferrand dépendent du réseau RAMU. Les UNV de Roanne et de Saint-Etienne se

situé dans le territoire du REULIAN. Enfin les UNV de Grenoble, Chambéry, Annecy et Annemasse dépendent du RENAU.

Parmi ces UNV, seulement 4 sont considérées comme UNV de recours, aptes à réaliser la TM : Clermont-Ferrand, Saint-Etienne, Lyon et Grenoble. En termes de nombre de séjours pour AVC, la Figure 67 portant sur les données de prise en charge de 2016 révèle certaines disparités. Les UNV ont des activités relativement semblables sur toute la région, avec une activité un peu plus faible en Auvergne. L'UNV qui se distingue des autres en région ARA est celle de Lyon. L'UNV de Lyon est une UNV de recours mais elle est également située dans un bassin de population très densément peuplé, bassin le plus attractif de la région, ce qui explique le nombre important de séjours.

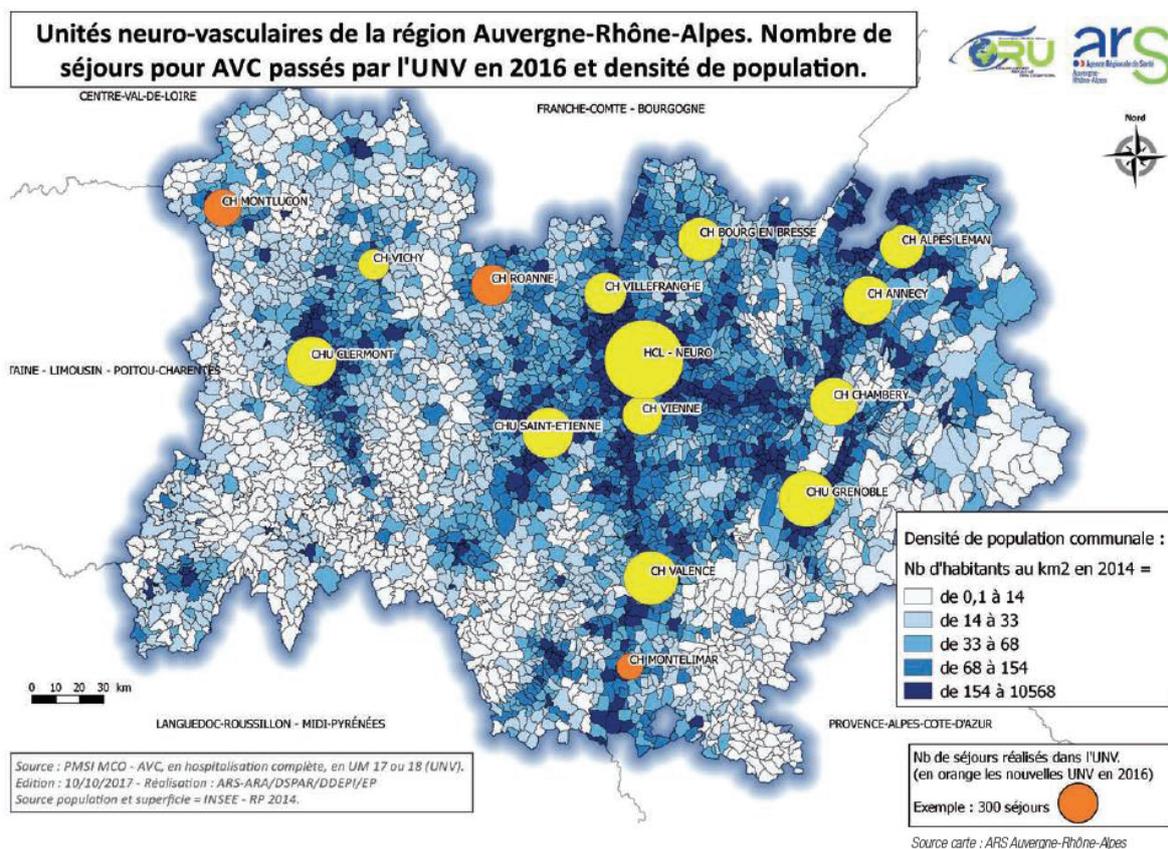


Figure 67 : Répartition des UNV de la région ARA en fonction du volume de séjours pour AVC en 2016 et de la densité de population (source : FEDORU, 2016)

#### 4.3.2. Prise en charge en région : quelques données et évolution

En 2016, 10 221 séjours pour AVC ischémiques ont été enregistrés dans les établissements de la région d'après le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (72). La Figure 68, contrairement à la Figure 67, représente le nombre de séjours par bassin hospitalier et non par UNV, ce qui explique des valeurs différentes. Cependant, ce sont les bassins disposant d'UNV, spécialisée pour le traitement des AVC ischémiques, qui enregistrent le plus grand nombre de séjours. Le bassin Lyon-est, c'est-à-dire regroupant l'UNV de Lyon et le SU de l'Hôpital Edouard Herriot des Hospices Civils de Lyon (HCL), a la plus forte activité sur la période. Cette activité est 4 fois plus développée en moyenne que celle des autres bassins d'UNV de la région. Cela s'explique par la qualité d'UNV de recours de Lyon, ainsi que par le bassin de population très densément peuplé des établissements de ce bassin. L'autre constat que cette figure porte sur la sous-activité de l'Auvergne par rapport à Rhône-Alpes, directement liée à la densité de population. En effet, la population âgée, première touchée par la pathologie, est proportionnellement plus nombreuse en Auvergne rapporté à la population totale, cependant Rhône-Alpes est bien peuplée.

**AVC ischémiques en 2016. Nombre de séjours réalisés par bassin hospitalier d'implantation des établissements de la région Auvergne-Rhône-Alpes.**

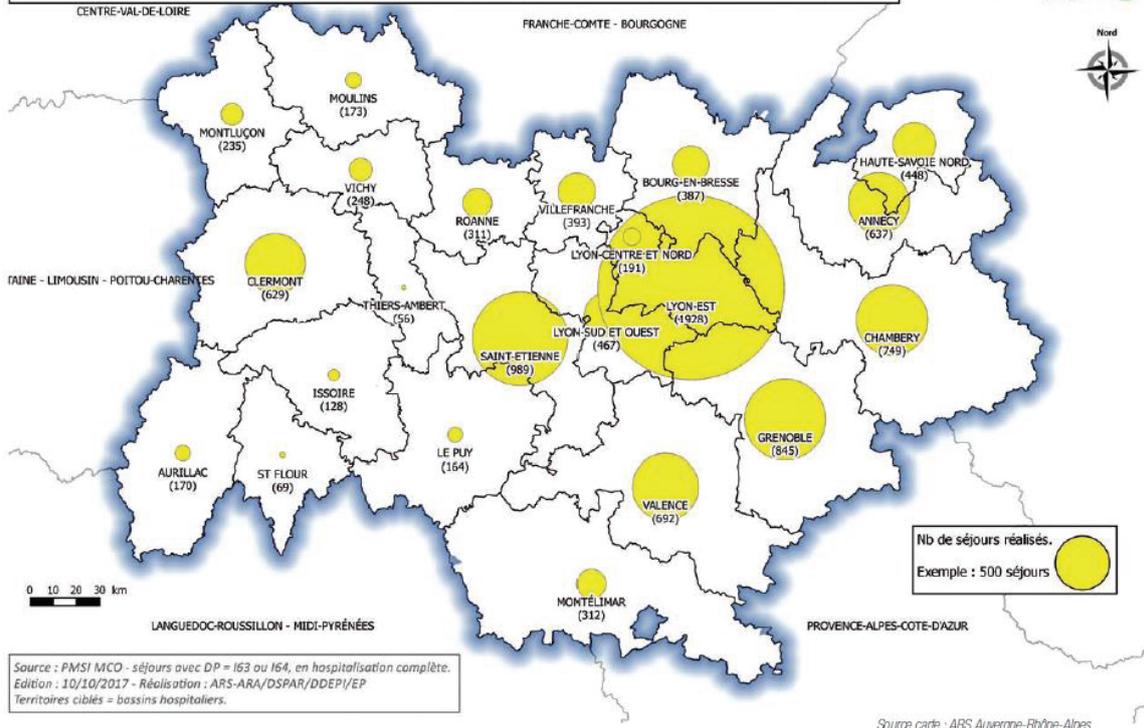


Figure 68 : Répartition des séjours pour AVC ischémiques dans la région ARA par bassin hospitalier (source : FEDORU, 2016)

Sur les 10 221 AVC ischémiques ayant séjournés dans un établissement d'ARA en 2016, 1 220 ont été thrombolysés, parmi ceux-là, 423 ont été thrombectomisés. Le nombre global de TM sur la période (associées ou non à une thrombolyse) était de 450. Ainsi, rien qu'entre 2015 et 2016, le nombre de thrombolyses a augmenté de 35 %, et le nombre de TM de 180 % (72). Les essais randomisés ayant démontré le bénéfice de la TM n'ont été publiés qu'en 2015. Depuis, les fenêtres thérapeutiques pour la thrombolyse et la TM ont évoluées. Ainsi, ces données de prises en charge thérapeutique ont dû évoluer de façon favorable depuis 2016 et risquent d'encore évoluer avec les études récentes (WAKE UP, DAWN).

**4.3.3. Le TIH : qu'en est-il dans notre région ?**

Le Transport Infirmier Inter Hospitalier (TIH) est organisé par l'article 6 du décret 2002-194 du 11 février 2002. Cet article précise que l'infirmier est habilité à pratiquer les soins et surveillance d'un patient transféré entre deux établissements, en application d'une

prescription médicale ou d'un protocole écrit préalablement établi. Les TIIH pour objectif de permettre d'augmenter le nombre de transferts entre établissements, et notamment les transferts des patients ayant un AVC vers une UNV de territoire ou de recours : « les TIIH sont une réponse adaptée pour assurer la sécurité des patients » (103).

Les TIIH peuvent être assurés par des sociétés d'ambulances privées disposant d'un véhicule de transport avec infirmier, ainsi que par les SAMU. En effet, le décret du 22 mai 2006 relatif à la médecine d'urgence indique que tout établissement hospitalier organise le TIIH selon son propre choix, sans que le TIIH soit obligatoirement réalisé par le SAMU. Le SAMU joue le rôle de coordinateur et permet de sécuriser le patient en envoyant un renfort SMUR si nécessaire. Ainsi, le SAMU n'ayant pas à assurer le transfert, d'autres tâches peuvent être réalisées.

Au niveau régional, seul le SAMU de Bourg-en-Bresse a mis en place depuis 2007 un TIIH avec des infirmières et des ambulanciers du SAMU. Entre janvier 2011 et décembre 2015, 566 TIIH ont été effectués et seulement 2 ont demandé un renfort SMUR (104). Une étude rétrospective menée par RESUVal de toutes les fiches de transfert des patients pris en charge entre mars 2016 et mai 2018 au CH Vienne a permis d'évaluer la qualité et la sécurité du TIIH. Sur les 277 patients transportés en TIIH par ambulance privée, le risque de mortalité à 24h a été évalué à l'aide du score TIMI simplifié (105). Les patients étaient à risque élevé de mortalité (32,4 % des patients dans le groupe G5). Cependant, Aucun patient n'a présenté de complication hémodynamique, respiratoire, neurologique ou rythmique pendant le transfert. Personne n'a nécessité de traitement d'urgence ni d'appel au SAMU comme le stipulait le protocole en cas d'urgence. Le délai médian de transfert était de 45 [40 ;50] min. Il n'y a eu aucun décès. Ces deux études confirment que le TIIH est une pratique sans risque quand les malades sont sélectionnés de façon concertée selon une procédure partagée entre prescripteur et transporteur.

Ces résultats ouvrent une réflexion sur le transport des patients thrombolysés dans un SU disposant de télé-AVC ou dans une UNV primaire nécessitant un transfert pour thrombectomie vers UNV de recours. En effet, développer le TIIH en région ARA à cette pratique permettrait certainement d'améliorer le nombre de patients pouvant être éligibles à la thrombectomie et donc réduire l'impact du handicap lié aux AVC sur la population.



## Résumé

L'épidémiologie est une discipline récente dont le champ d'application est vaste. De par sa nature, elle s'attache principalement à étudier les populations d'un point de vue temporel et selon des variables individuelles. La géographie de la santé est en ce sens une discipline complémentaire qui tend à réaliser une forme d'analyse spatiale tout en prenant en compte l'aspect, notamment social, des facteurs explicatifs. L'histoire de l'implémentation de la géographie de la santé dans les réflexions spatiales en santé est à la fois ancienne, et plutôt récente dans le développement et la reconnaissance de la discipline en tant que telle. L'épidémiologie est une science biostatistique, mais qui à la différence d'autres sciences utilisant les statistiques, pose des questions auxquelles la statistique n'a pas toujours la réponse. Les sciences sociales, et ainsi la géographie de la santé, sont complémentaires car elles permettent d'apporter des réponses auxquelles la seule approche statistique ne suffit pas. Cependant, il faut bien noter que la géographie n'est pas là pour être un « outil-carte » (16). En effet, le géographe n'a pas pour fonction de placer des points sur une carte mais bien de réaliser une carte pour argumenter et représenter les analyses spatiales sous-jacentes à l'explication d'une pathologie dans l'espace. Pour le géographe, la carte n'est pas le but final de toute analyse, il s'agit plutôt d'un outil de représentation, tel qu'un tableau descriptif d'analyse statistique pour un épidémiologiste.

Dans le schéma de transition épidémiologique, les pathologies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires, correspondent aux maladies des pays dit développés. En ce sens, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est considéré comme une des maladies cardiovasculaires les plus représentées dans le panorama thérapeutique français. Un AVC peut être ischémique (70 % des cas), artère obstruée, ou hémorragique (30 % des cas), artère rompue. La reconnaissance des symptômes de manière précoce est essentielle pour une prise en charge efficace et efficiente du patient. En effet, dans le cas d'un AVC ischémique éligible à la reperfusion, plus il sera traité rapidement et plus le patient diminuera ses chances de garder des séquelles. Du fait du volume important de patients touchés, environ 150 000 cas chaque année en France, et du risque de séquelles, le poids économique pour la société généré par l'AVC est très important. Une meilleure connaissance de la pathologie, des populations touchées et des mécanismes non cliniques de sa survenue sont donc essentiels, notamment dans le cas français, en réponse à l'objectif 72 de la loi de 2004. Dans le cas de l'AVC ischémique, deux traitements de référence existent : la thrombolyse et la thrombectomie. Ces traitements sont relativement récents et toujours en évolution, mais dont le bénéfice pour le patient est incontestable. De ce fait, nous assistons actuellement à une adaptation et une réflexion sur les modèles de prise en charge et l'organisation territoriale des structures de soins (UNV, NRI et SU).

Près de 150 000 personnes ont fait l'objet d'une hospitalisation pour AVC (110 000) ou AIT (33 000) en France en 2014. Les patients de moins de 65 ans hospitalisés pour AVC représentaient presque 28 000 hospitalisations, soit 40 % des patients victimes d'un AVC, et près de 30 % des AIT. La région ARA compte 16 UNV, 4 en Auvergne et 12 en Rhône-Alpes, toutes situées dans des zones peuplées, et 78 SU. En 2016, 10 221 séjours pour AVC ischémiques ont été enregistrés dans les établissements de la région d'après le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).



Les enjeux liés à l'AVC sont nombreux. En effet, cette pathologie touche une grande proportion de la population, principalement âgée, mais également de plus en plus de population jeune (moins de 65 ans). Les séquelles liées à l'atteinte neurologique engendrée par l'hémorragie ou l'ischémie sont nombreuses et bien trop souvent lourdes. Ces séquelles sont aussi bien physiques que psychologiques. Ainsi, le coût de la prise en charge, notamment au cours de la phase chronique est très lourd pour notre société. De plus, les évolutions thérapeutiques liées à la prise en charge à la phase aigüe des AVC, nécessitent une restructuration de la filière.

Les études épidémiologiques sont essentielles pour comprendre les déterminants de l'AVC, notamment cliniques, et identifier les populations à risque. Cependant, il s'agit principalement d'une analyse à l'échelle individuelle. De ce fait, la géographie, et en particulier la géographie de la santé, apporte une vision complémentaire organisée autour du territoire. Le patient n'est plus uniquement envisagé à l'échelle individuelle, mais en fonction de son lieu de vie, de son bassin de santé. Etant donné la multitude d'enjeux autour de l'AVC, de la complexité des mécanismes qui entrent en jeu, une approche pluridisciplinaire est un moyen efficace pour appréhender le contexte de l'AVC dans sa globalité.

Pour cela, la partie qui suit va s'intéresser à la phase aigüe de l'AVC, et plus particulièrement à la phase préhospitalière. En effet, comme nous venons de le rappeler, la prise en charge de l'AVC depuis l'apparition des symptômes jusqu'aux traitements est actuellement en pleine phase de restructuration. Ces réflexions sont liées aux révolutions thérapeutiques actuelles et impliquent un grand nombre d'acteurs de santé. Ainsi, à l'aide des outils géographiques, nous nous proposons d'apporter une réflexion, aussi bien pour les praticiens hospitaliers (urgentistes, neurologues, neuroradiologues) que pour les épidémiologistes, médecins de santé publique ou décideurs des politiques globales en santé. Notre étude s'intéressera donc à la phase préhospitalière entre le moment où le patient contacte le centre de régulation et le moment où il accède au traitement. Durant cette phase, chaque minute est essentielle. Optimiser la prise en charge en fonction du lieu de prise en charge des patients, de la localisation des UNV et des vecteurs disponibles permet de réduire la perte de chance pour le patient.



Partie 2. L'accessibilité : une mesure nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients et la localisation des ressources



# Chapitre 1. Mesure et modélisation de l'accessibilité spatiale

## 1. Comment définir la notion d'accessibilité ?

Un des principes fondamentaux de géographie est celui de l'importance de la distance comme concept spatial. L'accessibilité peut être de natures différentes : sociale, culturelle, économique, mentale, etc. Toutefois, la distance et/ou le temps de trajet sont une des facettes principales de mesure de l'accessibilité. La distance est un concept spatial essentiel afin de prédire la direction des mouvements et penser la planification sanitaire (20). Ainsi, « la distance physique, exprimée en kilomètres ou mieux encore en temps de trajet, demeure la condition principale de l'accessibilité et d'une bonne desserte » (20). Par ailleurs, la distance physique est intrinsèquement liée aux autres facettes de l'accessibilité (sociale, culturelle, économique, mentale).

### 1.1. L'accès mesuré : une approche géographique

#### 1.1.1. Accès potentiel ou accès réel ?

La mesure de l'accessibilité est un des piliers de la géographie. Les études s'intéressant à ce concept d'accessibilité sont très nombreuses et portent sur des sujets très variés, du point de vue géographique et contextuel (106). Dans le domaine de l'accès aux soins en santé, depuis 1980, un grand nombre d'articles sur le sujet ont été publiés (Figure 69) et ce nombre connaît une très forte augmentation depuis les années 2000 (107), en lien avec le développement des Systèmes d'Information Géographique (SIG).

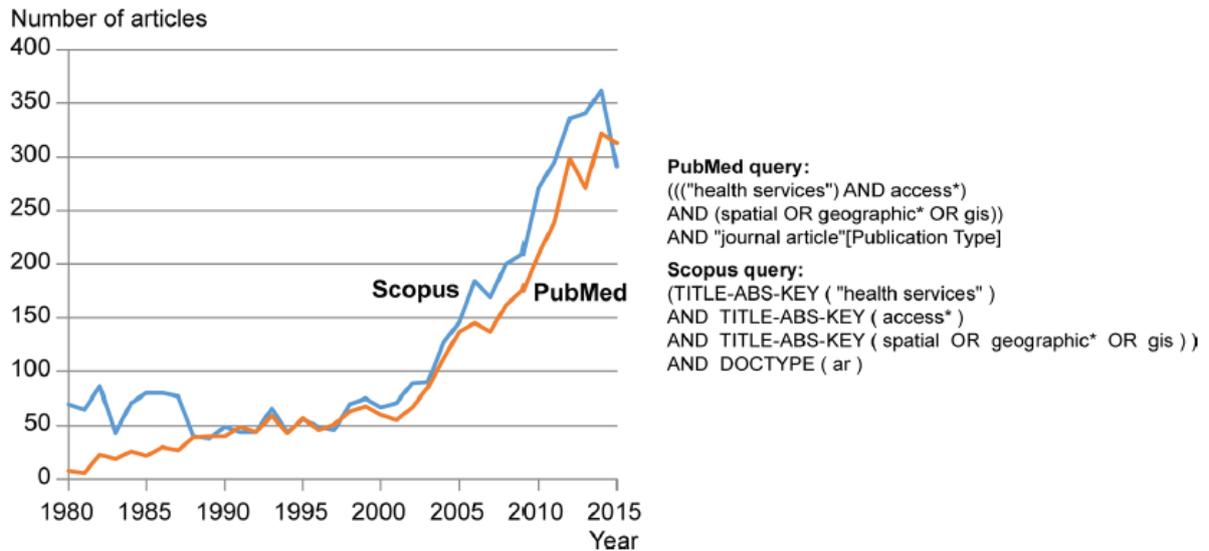


Figure 69 : Nombre de publications scientifiques portant sur l'accessibilité géographique entre 1980 et 2015 (source : Apparicio et al, 2017)

L'accessibilité décrite dans le cadre de l'étude présentée dans ce manuscrit est théorique, ou potentielle. La notion d'accessibilité a été largement théorisée. Guagliardo (108), Apparicio (107,109,110), Penchansky et Thomas (111), Joseph et Phillips (112), McGrail et Humphreys (113) ont notamment travaillé sur les différentes approches de l'accessibilité et les moyens de la mesurer. Ainsi, il existe bien une différence entre accès réel et accès potentiel ou théorique. Mark Guagliardo fait une différence entre accès, qui est réel, et accessibilité, qui est potentielle. Selon lui, l'accessibilité est une composante de l'accès. Un certain nombre d'obstacles existent afin d'évaluer l'accès, permettant de tendre le mieux possible vers une mesure de l'accès réel. Ces obstacles sont issus de la relation qui existe entre le patient et le système de santé selon Penchansky et Thomas (111). L'accès aux soins relève donc de cinq dimensions pour Penchansky et Thomas : disponibilité de l'offre, accessibilité, accessibilité financière, acceptabilité des soins et adaptation (organisation des services). L'accessibilité financière, l'acceptabilité et l'adaptation sont des dimensions aspatiales, relatives aux facteurs culturels de la population étudiée et à l'accès financier aux structures de soins. Disponibilité et accessibilité sont cependant de nature spatiale. La disponibilité correspond au nombre de services auxquels une personne peut accéder, « l'accessibilité est le rapport de déplacement (distance ou temps) entre l'emplacement du patient et les services de soins » (108). La fusion entre disponibilité et accessibilité est appelée « accessibilité spatiale » (108).

L'accessibilité peut donc être définie d'un point de vue spatial. En effet, la mesure de l'accessibilité a notamment pour objectif de mesurer l'accès à une offre (un établissement de soins) en fonction des besoins (la population desservie). Afin de correctement assurer cette adéquation entre offre et besoins, il est nécessaire de définir une aire d'analyse. Cette réflexion peut être complexe du fait de l'aspect localisé de l'offre, un point dans l'espace, et diffus des besoins. Ainsi, il est essentiel de clairement définir la population concernée par l'offre qui va être évaluée afin de mesurer l'accessibilité de façon réaliste, telle qu'il en est fait usage au sein du territoire. En effet, pendant longtemps, la plupart des études portées par les pouvoirs publics portant sur l'accès aux soins ont eu tendance à considérer que les limites administratives permettaient de définir un territoire d'étude (20), cependant les populations ayant un besoin de santé respectent peu ces limites. Le développement de la notion de bassin de santé a permis de redéfinir des espaces géographiques afin de mesurer les besoins, pas seulement établis à partir des limites administratives. Le bassin de santé correspond à « une partie du territoire drainée par des flux, hiérarchisés et orientés principalement vers un centre, de patients aux caractéristiques et aux comportements géographiquement homogènes » (20).

De ce fait, la mesure de l'accessibilité au sein de ce manuscrit prendra en compte la notion d'effets de bords, c'est-à-dire des territoires limitrophes aux zones d'études principales dans lesquelles une offre et des besoins en lien avec l'accès mesuré existent. Par exemple, dans le cas de la mesure de l'accessibilité pour les patients pris en charge dans les UNV du Rhône, les UNV limitrophes des départements voisins sont intégrées aux modélisations afin de rendre compte de l'usage des UNV sur le bassin sanitaire.

Une mesure réelle de l'accessibilité est complexe. Malgré les SIG performants à notre disposition, l'accessibilité spatiale calculée ne peut prendre en compte tous les aléas propres à un trajet, autrement appelés « obstacles » par Penchansky et Thomas (111). L'accessibilité géographique (en temps de trajet) telle qu'elle va être abordée tend vers une description la plus réaliste possible du territoire mais ne reste que potentielle, dans le cas de conditions de circulation identiques à celle prises en compte dans la modélisation. Dans le cadre de cette étude, comme dans bon nombre d'études mesurant l'accès à une ressource (114), la notion d'accessibilité est très fortement liée à l'utilisation des SIG.

Ainsi, Françoise de Blomac (115) définit le SIG comme « un ensemble de matériels informatiques, de logiciels, de données géographiques, et de personnel capable de saisir, stocker, mettre à jour, manipuler, analyser et présenter toutes formes d'informations géographiquement référencées ». Le SIG ne peut ainsi être décrit uniquement comme un logiciel ou un concepteur de cartes, mais plutôt comme un outil d'aide à la décision permettant notamment de produire de l'information, de l'analyse spatiale et statistique grâce à la superposition de données référencées. En santé, le SIG permet de comprendre les faits de santé à travers les dynamiques spatiales : qui ? où ? pourquoi ? comment ? Par ailleurs, en plus d'être un outil d'analyse spatiale, le SIG est un outil de communication permettant de visualiser, classifier et cartographier des données (116).

### 1.1.2. Etat de santé et accessibilité

L'état de santé des populations est en partie dû à la qualité des soins et, de fait, à leur accès géographique. La qualité des soins est le résultat de la convergence d'un certain nombre de facteurs (117):

- L'efficacité : le bon soin
- La sécurité : ne pas nuire, ne pas faire de mal
- L'efficacité : le soin le plus adapté, au meilleur coût
- L'accessibilité : le soin au bon moment et dans le bon lieu, soit l'égalité de tous devant le soin
- La réactivité : le soin adapté

L'accès aux soins est donc un bon marqueur pour évaluer l'état de santé potentiel d'une population donnée. En effet, la qualité des soins est en partie dépendante de la distance (du temps de trajet) entre une population et l'établissement de soins. Cependant, la distance n'est pas forcément géographique, elle peut également être sociale, culturelle ou économique lorsqu'il s'agit de parler d'accès en santé. La distance aux soins, d'un point de vue géographique notamment, est une réflexion à mener pour assurer une forme de qualité des soins, tout en réfléchissant à la localisation de la ressource.

Par ailleurs, pour mesurer l'accessibilité géographique, plus que la distance, c'est le temps de trajet qui sera principalement utilisé tout au long de ce manuscrit. En effet, selon le

type de route, le relief ou le type de véhicule la distance reste identique d'un point de vue numérique, cependant du point de vue de la pratique elle est différente. Le temps de trajet rend ainsi mieux compte des contraintes territoriales de déplacement et donc de l'accès théorique à un établissement de soins. L'hétérogénéité des temps d'accès à un établissement de soins est un des marqueurs des inégalités de santé sur notre territoire, et donc peut impacter l'état de santé des populations. Un mauvais accès aux soins peut ainsi signifier une perte de chance pour le patient. Ce constat est d'autant plus vrai dans le cadre de la prise en charge des patients victimes d'un AVC qui doivent être traités rapidement afin de réduire leur risque de séquelles. L'accessibilité n'est qu'un des déterminants de l'état de santé, cependant c'est un levier d'action logique et pertinent permettant d'améliorer la qualité des soins et l'état de santé des populations, pouvant être résumé selon le schéma (Figure 70) d'Emmanuel Vigneron (117).



Figure 70 : Schématisation de l'impact de l'accès aux soins sur l'état de santé des populations (source : E. Vigneron, 2011)

## 1.2. Les différentes méthodes de mesure de l'accessibilité

Comme cela vient d'être décrit, la mesure de l'accessibilité peut être complexe, car multifactorielle, et regrouper différentes dimensions (géographique, sociale, etc.). Lorsqu'il

s'agit de parler d'accessibilité purement géographique, il existe des approches méthodologiques différentes, s'adaptant à l'objectif recherché.

Au sein des études présentées dans ce manuscrit, l'objectif est de mesurer l'accessibilité en tous points de réseau à l'UNV la plus proche. Il s'agit d'une première approche de mesure de l'accessibilité telles que résumées par Guagliardo (108), notamment inspirées des travaux de Penchansky et Thomas (111), Joseph et Philips (112) ou encore Talen (118). En effet, la mesure de l'accessibilité peut être résumée selon les quatre approches suivantes :

- Rapport de la population accessible par rapport à une structure
- Trajet jusqu'à la plus proche structure
- Trajet moyen à un réseau de structures
- Modèles gravitationnels

Le rapport entre population et structure est très souvent utilisé, notamment car il ne demande pas nécessairement l'usage d'un SIG. En effet, dans ce cas la population accessible est mesurée en fonction de limites administratives. La population accessible correspond à la population d'une aire administrative en fonction du nombre de structures disponibles. Par exemple, mesurer le nombre moyen de médecins généralistes dans le Rhône par habitant : le numérateur est le nombre total de médecins généralistes et le dénominateur la population totale du Rhône. Ces rapports sont utiles pour comparer des aires de grandes tailles, régions ou pays par exemple. Cependant ils ne prennent pas en compte les effets de bords ainsi que la notion de temps de trajet ou de distance.

Le trajet jusqu'à la plus proche structure est la méthode utilisée dans les études de ce manuscrit. Cette approche est également beaucoup utilisée. En géographie de la santé il s'agit généralement de mesurer la distance (euclidienne ou réelle) ou le temps de trajet le plus court depuis le lieu de résidence du patient jusqu'à la structure de soins. Cependant, cette approche ne prend pas en compte la disponibilité de la structure pour laquelle l'accès est mesuré.

Le trajet moyen à des structures intègre cette notion de disponibilité. La distance ou le temps de trajet est mesuré pour chaque patient jusqu'à toutes les structures disponibles dans une aire administrative. Les temps de trajet sont tous additionnés et une moyenne des temps

de trajets est calculée. Cette approche est très peu utilisée et comporte plusieurs limites : les structures les plus éloignées sont prises en compte ce qui augmente la distance moyenne alors que les distances à ces structures n'ont certainement pas à être calculées car elles ne rendent pas compte de l'usage réel, de plus comme la première approche décrite, les effets de bords de sont pas pris en compte puisque les mesures sont réalisées pour une aire administrative définie.

Les modèles gravitationnels sont une autre forme de prise en compte combinée des notions d'accès et de disponibilité. Cette approche est très utilisée et s'avère très performante. Ces modèles représentent « l'interaction potentielle entre n'importe quel patient ou habitant et toutes les structures situées à une distance, ou temps de trajet, définis » (108). Ces modèles gravitationnels sont une solution pour mesurer l'interaction entre offre et demande, notamment lorsqu'elles sont dans des aires administratives différentes. Cette méthode permet de prendre en compte les effets de bord en fonction de l'accès et de la disponibilité. Généralement, les modèles gravitationnels classiques ont la formule suivante (119) :

$$A_i^G = \sum_{j=1}^n \frac{S_j d_{ij}^{-\beta}}{\sum_{k=1}^m P_k d_{kj}^{-\beta}}$$

Où  $A_i^G$  est l'index gravitationnel d'accessibilité de la localisation de la population  $i$ , où  $n$  et  $m$  sont respectivement le nombre total de localisations de médecins et de localisations de population. Le terme  $P_k$  ( $k = 1, 2, \dots, m$ ) en dénominateur est une mesure de la disponibilité des médecins pour la localisation  $j$  de toute la population.  $S_j$  est le nombre de médecins à la localisation  $j$ . Les termes  $d_{kj}$  et  $d_{ij}$  sont la distance ou le temps de trajet, et  $\beta$  est le coefficient de friction de distance.

Cependant ce type de modèle gravitationnel n'est pas toujours facile à interpréter. De ce fait une nouvelle forme de modèle gravitationnel a été développée par Radke et Mu (120) puis par Luo et Wang (121,122) appelé le *two-step floating catchment area* (2SFCA), dont l'interprétation est bien plus intuitive du fait de la méthode de calcul du ratio population/médecins. Ce type de modèle gravitationnel suit une méthode en deux étapes :

- Un seuil de temps de déplacement est fixé  $d_0$  et calculé à partir de l'emplacement  $j$  d'un médecin permettant de connaître tous les emplacements de population  $k$  de la zone : la zone de patientèle. Un ratio de population pour ce médecin  $R_j$  est calculé dans la zone comprise dans ce seuil, une isochrone.

$$R_j = \frac{S_j}{\sum_{k \in \{d_{kj} \leq d_0\}} P_k}$$

Où  $P_k$  est la population des emplacements  $k$  dont le centroïde est compris dans la zone d'influence du médecin  $j$  ( $d_{kj} \leq d_0$ ).  $S_j$  est le nombre de médecins à l'emplacement  $j$  et  $d_{kj}$  le temps de déplacement entre  $k$  et  $j$ .

- Pour chaque localisation de population  $i$ , à partir de cette localisation et dans un temps de déplacement avec le seuil  $d_0$  fixé, tous les emplacements de médecins  $j$  sont recherchés : la zone de recours. Les ratios population/médecins calculés à l'étape 1  $R_j$  sont ajoutés à ces emplacements.

$$A_i^F = \sum_{j \in \{d_{ij} \leq d_0\}} R_j = \sum_{j \in \{d_{ij} \leq d_0\}} \frac{S_j}{\sum_{k \in \{d_{ij} \leq d_0\}} P_k}$$

Où  $A_i^F$  représente l'accessibilité de la population à l'emplacement  $i$  pour les médecins selon la méthode de 2SFCA.

Une valeur élevée de  $A_i^F$  indique que l'accès à un médecin est meilleur pour une dite commune qu'une autre commune avec une valeur plus faible. La première étape a permis de déterminer une valeur d'accès (ratios) pour la zone de patientèle des médecins, tandis que la deuxième étape a permis de résumer les valeurs d'accès (ratios) dans des zones qui se chevauchent pour lesquelles la population a plusieurs choix de médecins, les zones de recours. Ainsi, on obtient un rapport entre l'offre (les médecins) et la demande (la population). En résumé, un seuil de temps d'accès est fixé et calculé pour chaque médecin (la zone de patientèle) et pour chaque commune (la zone de recours) (Figure 71), ce qui permet de calculer des zones d'accès potentiels (par commune) plus ou moins élevés à un médecin.

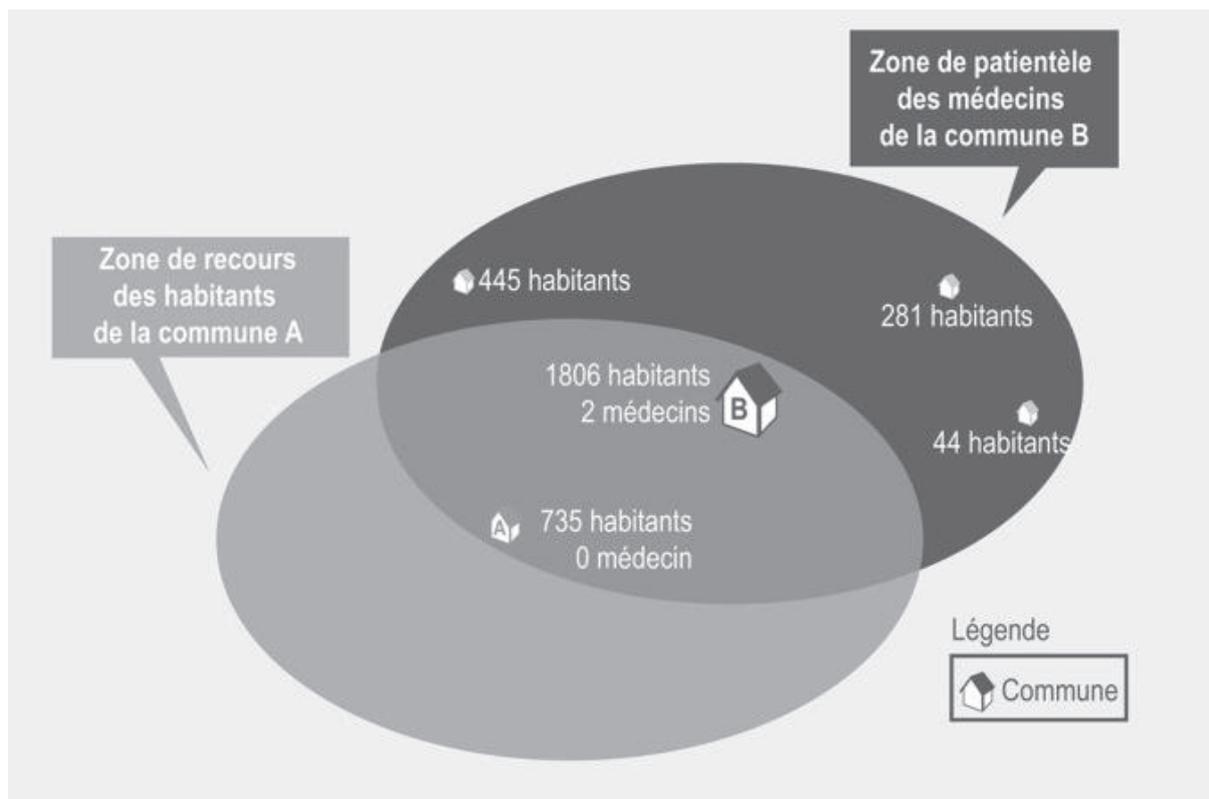


Figure 71 : Zone de patientèle et zone de recours calculées selon la méthode de 2SFCA (source : Barlet al al, 2012)

Certaines limites sont également propres à ce modèle de 2SFCA, liées à la distance utilisée au sein des zones d'influence choisies. En effet, au sein d'une zone tous les emplacements de la population sont considérés comme ayant un accès égal. En outre, les zones en dehors des zones définies par le seuil de distance ou de temps de trajet ne sont pas intégrées et leur accès n'est donc pas évalué (122). Cette approche est très intéressante mais peu adaptée à l'évaluation de l'accessibilité telle qu'elle est proposée dans les études de ce manuscrit, notamment aux vues des limites décrites.

### 1.3. Accessibilité et offre de soins

L'accessibilité, dans le domaine de la santé, est une variable d'étude indispensable à une prise en charge efficace. Elle répond à ce titre à des lois d'organisation du territoire. En effet, l'offre de soins n'est pas répartie au hasard, elle répond généralement à une demande. Par

ailleurs, si cette offre est rare, cela peut engendrer des inégalités spatiales. Les UNV sont des structures spécialisées aux besoins particuliers, ainsi elles sont par exemple bien moins nombreuses sur le territoire que les services d'urgence. Mesurer l'accès aux UNV est un moyen de savoir si elles sont inégalement réparties sur le territoire et si un besoin peut exister. Plus la ville est grande et la population concentrée et plus l'offre est importante (20). Ce constat est particulièrement vrai pour les UNV puisqu'elles ne sont situées que dans des grandes villes. La question porte donc sur l'évaluation du volume de population ayant un moins bon accès. Il s'agit ici de savoir si, à défaut d'être égal (toute la population du Rhône n'est pas à égale distance), l'accès à l'UNV est optimal, c'est-à-dire savoir si en fonction de la proportion de population accessible, la localisation des UNV est bien choisie.

Par ailleurs, mesurer l'accès aux UNV permet de quantifier l'attraction de ces UNV. En effet, plus un service est rare et plus les temps d'accès seront élevés (20). Cependant, des temps d'accès élevés ne sont pas forcément le marqueur d'une rareté d'un équipement. La qualité des soins, ou du moins la préférence des soins de la population, peut expliquer des temps d'accès élevés. Dans notre cas, seule la rareté est mesurée et c'est bien le temps de trajet, ou la distance, qui est le marqueur de l'attraction des UNV. La logique d'attraction veut que plus la population est éloignée et moins l'UNV est attractive. Cela correspond à la définition des aires d'influence et de la méthode choisie de mesure de l'accès à la plus proche structure. En effet, toutes les distances (ou temps d'accès) à l'intérieur de la zone d'influence sont plus proches de l'UNV correspondante que toutes autres distances. Ainsi, l'attraction répond à une loi statistique simple dérivée de la loi de la gravitation universelle de Newton (20) :

$$f_{ij} = k \frac{M_{i\alpha} pop_{j\beta}}{d_{ij\gamma}}$$

Où  $i$  est une UNV et  $j$  une commune.  $f_{ij}$  correspond au taux de fréquentation (à l'attraction) de l'UNV  $i$  pour les habitants de la commune  $j$ ,  $pop_{j\beta}$  représente la population de cette commune,  $M_{i\alpha}$  est la capacité d'attraction de l'UNV représentée par le nombre de lits par exemple et  $d_{ij\gamma}$  la distance séparant l'UNV de la commune.

Ainsi pour calculer les aires d'influences des UNV et donc diviser l'espace en fonction de l'UNV la plus proche, il faut raisonner en termes d'attraction liée à la distance. Pour chaque

UNV l'attraction est inversement proportionnelle au carré de la distance séparant l'UNV  $i$  de la commune  $j$ . Ainsi, la distance divise la population en aires à la plus proche UNV, le point  $x$  étant situé à frontière entre les aires, il correspond à l'endroit d'égale distance entre une UNV  $i$  et une UNV  $h$ . Ainsi  $A_i = A_h$  où  $A$  correspond à l'attraction de l'UNV, puisque :

$$d_{ix} = d_{ih} - d_{hx}$$

Ces formules sont appliquées de manière identique qu'il s'agisse de distance ou de temps de trajet. Les études présentées dans les chapitres suivants ont mesuré l'accès à la plus proche UNV en temps de trajet par le réseau routier. La distance aurait également pu être utilisée, et a d'ailleurs fait l'objet de premiers calculs (Annexe 9). Cependant, la distance est difficilement interprétable, notamment pour l'AVC où c'est le temps qui est essentiel pour savoir si le patient peut être traité.

La notion d'accès est complexe. L'accessibilité peut être multiple, et pas uniquement spatiale. Toutefois, les études présentées dans les paragraphes suivants ont eu pour objectif de s'attacher à la mesure de l'accessibilité uniquement d'un point de vue spatial. Comme cela a été développé précédemment, différentes approches existent pour mesurer l'accessibilité spatiale. L'accès a été mesuré au temps de trajet à la plus proche ressource dans les deux études présentées. Cependant, si l'accès a été mesuré de façon identique, du moins en temps de trajet calculé, les études ont poursuivi des objectifs différents, mais cependant complémentaires dans leurs volontés à valider une méthode innovante.

## **2. L'accès au traitement pour les patients victimes d'un AVC dans le Rhône**

L'AVC est une pathologie inhérente à la notion de temps devant être traitée en urgence. Malgré l'évolution des fenêtres thérapeutiques ces dernières années, plus vite le patient est traité et plus il réduit son risque de séquelles. Le temps d'accès du patient au traitement, en fonction de son lieu de prise en charge, est donc essentiel et informe notamment le médecin régulateur et le neurologue lors du choix d'orientation du patient vers l'établissement apte à traiter. Dans nombre de pathologies, l'évaluation de l'accessibilité géographique est

essentielle. Par exemple, un premier travail remarquable a été mené en 2009 sur la base de la modélisation de l'accessibilité géographique des services d'urgences aux Etats-Unis (123). Cette étude fut précurseur car l'accessibilité est appréhendée en termes de temps de trajets à partir du réseau routier, selon différents pas de temps, permettant ainsi de régionaliser l'offre d'urgence. Cependant, un certain nombre de facteurs non géographiques tels que les embouteillages ou des conditions climatiques difficiles (neige, brouillard, pluie intense, etc.) perturbant le trafic n'ont pas été pris en compte, ainsi que le type de transport. Du point de vue de l'AVC, deux études sont particulièrement intéressantes. La première, de Scott et al.(124), s'est intéressée à montrer l'intérêt du SIG et ainsi calculer des pas de temps de trajet, correspondant aux zones d'influence de prise en charge des ambulances dans le rayon des UNV du Canada. Les pas de temps ont été établis sur la base du registre d'intervention de l'*Emergency Medical Service* (EMS), équivalent du SAMU. L'accès à la thrombolyse était évalué grâce à cette étude. Cette étude ayant quasiment 20 ans, les techniques de SIG s'étant améliorées et perfectionnées, la même modélisation aujourd'hui serait plus pertinente car plus représentative du territoire et du réseau routier. Dans le cadre de l'AVC, une des études les plus abouties sur l'accessibilité semble être celle d'Adeoye et al. (125) décrivant l'accès de la population américaine aux hôpitaux pouvant réaliser la thrombolyse, sur la base d'un transport systématique par ambulance médicalisée. Cependant cette mesure ne s'attache qu'à évaluer un temps d'accès sur la totalité de la prise en charge préhospitalière : depuis le patient à l'UNV.

Sur le principe du « *time is brain* », l'un des objectifs de l'étude présentée (126) est donc de connaître les différents délais d'accès aux structures de prise en charge des patients victimes d'un AVC. Une méthodologie innovante a ainsi été développée afin de modéliser les temps d'accès à partir du réseau routier existant, prenant notamment en compte les conditions de trafic. Dans la continuité, le second objectif majeur était de modéliser les temps d'accès en fonction des différents moyens de transport, notamment dans le but de mettre en place un outil d'aide à la décision efficace et complémentaire des préexistants pour le médecin régulateur. Une revue de la littérature sur la caractérisation de l'accessibilité aux infrastructures traitant l'AVC nous renseigne sur le fait qu'une étude telle que nous la proposons n'a jamais été réalisée en France, et, *a fortiori*, dans le département du Rhône. Considérer les facteurs non-inhérents à la géographie (trafic, mode de transport) permet ainsi,

à travers différents scénarii d'accessibilité, d'adapter l'étude aux enjeux territoriaux. Développer un modèle théorique d'accessibilité à partir de réseau routier est très chronophage. Cela explique en partie le fait d'avoir choisi de calculer l'accessibilité uniquement dans le Rhône. En effet, le département correspond à un territoire « échantillon » pour tester et valider notre méthode. De plus, il nous était plus facile de mettre en lien l'accessibilité avec la répartition spatiale des AVC dans le Rhône car c'est le territoire pour lequel nous disposons de données épidémiologiques les plus précises grâce à la cohorte STROKE 69. Ce point sera développé dans la troisième partie de ce manuscrit.

Par ailleurs, l'originalité de cette étude réside dans la temporalité de l'accessibilité mesurée. En effet, les modèles d'accessibilité prennent en compte les différentes stratégies thérapeutiques ainsi que la complexité de la phase préhospitalière : régulation, prise en charge du patient sur les lieux et différents trajets des modes de prise en charge. La mesure de l'accessibilité présentée peut ainsi être considérée comme globale, c'est-à-dire depuis l'appel du patient jusqu'à son admission en NRI pour thrombectomie, dans le cas où il serait éligible. Les travaux de Milne et al. (127) avaient également pour objectif de comparer les deux stratégies de prise en charge en y intégrant les différentes temporalités de la phase préhospitalière à l'échelle de l'état aux États-Unis, afin notamment de déterminer une probabilité de bonne récupération en fonction du lieu de prise en charge du patient et de la stratégie thérapeutique. L'objectif de notre étude est un peu différent, puisqu'il s'agit de connaître les temps d'accès au traitement et d'établir un premier état des lieux afin de cibler les populations à risque de retard et ainsi proposer des pistes d'amélioration organisationnelles. Par ailleurs, les différentes temporalités préhospitalières intégrées dans l'étude présentée dans ce manuscrit sont plus exhaustives et précises et les modalités liées au type de transport et aux conditions de circulation sont modélisées, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Milne et al.

La seconde étude présentée dans le cadre de ce travail porte sur la validation et l'évaluation de la performance du modèle théorique de mesure des temps d'accès développé pour la première étude. L'objectif est d'évaluer l'efficacité d'estimation des temps de trajets de ce modèle théorique, selon ses différents scénarios, par rapport à une version professionnelle théorique commerciale et par rapport à des temps de trajets mesurés lors de prises en charge réelles de patients pour suspicion d'AVC par le SDMIS. Contrairement à la

première étude qui permettait de mesurer différents temps de trajets lors de la prise en charge, la comparaison est réalisée sur un seul temps de trajet. Du point de vue de la mesure de l'accessibilité, ce travail s'inscrit dans une validation méthodologique de la mesure des temps de trajets par le réseau. En effet, comme cela a été présenté dans les sections précédentes, différentes méthodes ont été développées pour mesurer l'accès. Cependant il apparaissait nécessaire de savoir si la méthode choisie, le temps d'accès à la plus proche UNV, estimait des temps de trajet corrects par rapport à la prise en charge effective dans le département.

## 2.1. Modélisation des temps de trajet lors de la prise en charge

### 2.1.1. Selon le mode de transport

« L'attractivité hospitalière est très variable selon le type d'établissement, la discipline médicale considérée et la pathologie traitée » (20). Ce constat s'applique pleinement à la prise en charge de l'AVC dont l'accessibilité est très variable du fait de la spécificité du traitement et de la notion d'urgence de la pathologie. Outre les spécificités thérapeutiques de la prise en charge de l'AVC, la mesure de l'accessibilité est également très variable du fait de multiples facteurs environnementaux. Ainsi, la mesure de l'accessibilité présentée dans cette section prend en compte les conditions de circulation du réseau routier pouvant introduire un aléa, ainsi que les différents vecteurs de prise en charge. En effet, le mode de transport a une importance considérable dans la prise en charge du fait de sa variabilité spatiale (« importance stratégique comme moyen d'ajustement de l'offre à la demande » (20)), des compétences médicales et de leur capacité.

La capacité d'un système de soins à prendre en charge les complications aiguës des pathologies médicales ou traumatiques dépend d'un certain nombre de critères géographiques et spatiaux, ce qui en fait un enjeu essentiel de santé publique. Les délais d'accès aux soins sont un facteur majeur de ce système de soins. A l'échelle mondiale, deux grands types de système de soins pour l'urgence vitale coexistent :

- Le système dit « anglo-saxon » : la prise en charge préhospitalière est assurée par des secouristes (« *paramedics* »). Les secouristes ont pour unique objectif

l'évacuation du patient le plus rapidement possible vers l'hôpital le plus proche, ainsi, les gestes de réanimation seront majoritairement réalisés à l'hôpital. Ce système est surtout celui des États-Unis, du Canada et du Royaume-Uni.

- Le système dit « français » : repose sur l'envoi d'équipes médicales (Unité Mobile Hospitalière – UMH) en préhospitalier. Ainsi, les médecins urgentistes interviennent sur les lieux de la blessure. Ce système de service médical d'urgence est efficace en France, en Grèce, en Allemagne, au Canada ou en Autriche par exemple (128).

En France, le SAMU n'est pas seulement basé sur les soins de l'UMH. En fait, les UMH sont le deuxième niveau du système. Le premier niveau est composé d'ambulances du SDIS, basées dans les casernes de pompiers. Dans le cas d'une survenue d'AVC, il n'est pas possible pour le patient de se rendre directement à l'UNV en voiture particulière car il n'existe pas de « porte d'entrée » comme dans un service d'urgence avec une Infirmière d'Accueil et d'Orientation (IAO). Les patients sont généralement transportés par ambulances privées ou taxi (36 %), pompiers (27 %) ou SMUR (2 %) (129). Dans le cas où les patients utilisent leur propre voiture (20 %), ils n'ont généralement pas appelé le 15 et ne sont donc pas admis dans la filière AVC préhospitalière. Cette filière dédiée est mise en place dès l'appel du patient au 15, en cas de suspicion d'AVC. Cette filière a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients, dans le but de réduire les délais d'accès, préhospitaliers et intra hospitaliers, au traitement. Dans la plupart des cas, les patients victimes d'un AVC sont transportés à l'hôpital par les pompiers car ils ne nécessitent pas un transport médicalisé.

La répartition des modes de prise en charge est inégale. Seuls le SMUR et les véhicules du SDMIS ont été intégrés à la modélisation car ils font l'objet d'une régulation et assurent un accès favorisé à la prise en charge thérapeutique du patient. Modéliser le réseau d'ambulances privées et taxis est très complexe car il requiert de récupérer les informations de localisations des véhicules. Par ailleurs, nombre de patients transportés par ambulances privées ou taxis n'ont pas été régulés ou régulés sans qu'un AVC soit suspecté. Ainsi, ce mode de transport n'a pas été pris en compte. L'accessibilité en tous points du réseau a été calculée depuis chacune des casernes et SMUR, d'après leurs adresses exactes. Par ailleurs, les SMUR et casernes limitrophes (dans un rayon de 20 kilomètres) au Rhône ont également été intégrés

au modèle afin de prendre en compte les effets de bord et de rendre le mieux compte possible de la prise en charge telle qu'elle est en cours sur le territoire.

#### 2.1.1.1. SMUR

L'UMH évalue la gravité, pose un diagnostic, entreprend les gestes de réanimation et les thérapeutiques nécessaires puis achemine le patient vers un hôpital adapté et disponible, sans qu'il soit nécessairement le plus proche. En France, les UMH se trouvent au sein des SMUR, elles-mêmes situées dans des hôpitaux publics. Chaque SMUR couvre opérationnellement un bassin communal et démographique. La segmentation des secteurs SMUR est issue d'un découpage ne prenant en compte que les limites administratives et non les délais d'accès aux soins pour la population.

Le SAMU est le centre de réception et de régulation des appels propre à chaque territoire de SMUR, il est réglementairement responsable de toutes les urgences médicales ou traumatiques préhospitalières, 7/7 jours et 24/24h. Chaque centre est constitué d'outils de téléphonie avancée et de systèmes d'information multiples (géolocalisation, dossier informatisé, répertoire opérationnel des ressources).

Dans le département du Rhône, le SAMU 69 se trouve au sein de l'hôpital Edouard Herriot, à Lyon. Les SMUR sont au nombre de six dans le département (Figure 72), dont une antenne aérienne à Bron : Hôpital Lyon Sud (Pierre-Bénite), Hôpital Croix Rouse (Lyon 4<sup>ème</sup>), Hôpital Edouard Herriot (Lyon 3<sup>ème</sup>), Hôpital neurologique (Bron), Hôpital de Tarare, Hôpital de Villefranche-sur-Saône.

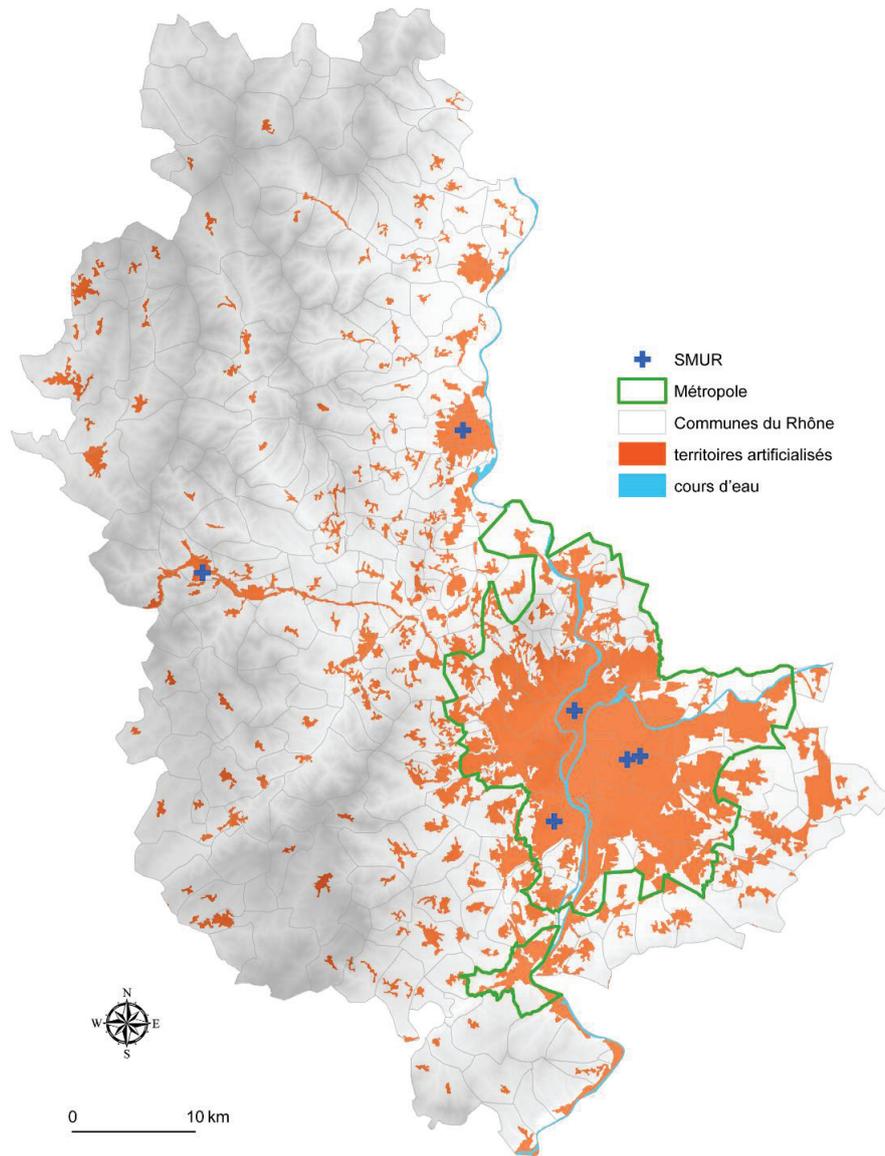


Figure 72 : Répartition des SMUR dans le Rhône (sources : ARS Auvergne Rhône-Alpes, IGN, CORINE Land Cover ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

#### 2.1.1.2. SDMIS

Les pompiers sont organisés à l'échelle départementale en SDIS. Selon l'article L1424-2 du Code Général des Collectivités Territoriales, les SDIS assurent notamment les secours d'urgence aux victimes d'accidents, de sinistres ou de catastrophes, ainsi que leur évacuation. Par ailleurs, d'après l'article L1424-42, les SDIS peuvent effectuer des interventions en cas de manque de transporteurs sanitaires privés, à la demande de la régulation médicale du SAMU. Dans le département du Rhône, l'appellation est SDMIS (Service Départemental Métropolitain d'Incendie et de Secours) car il couvre la circonscription départementale du Rhône et la

Métropole de Lyon. Les SDIS sont classés en 3 catégories, selon la taille de la population à servir : catégorie A pour une population supérieure ou égale à 900 000 habitants ; catégorie B pour une population supérieure ou égale à 400 000 habitants et inférieure à 900 000 habitants ; catégorie C pour une population inférieure à 400 000 habitants. Le SDMIS est ainsi classé en catégorie A. Le SDMIS compte 114 casernes (Figure 73), répartis en sept groupements territoriaux. Chaque groupement territorial se voit en charge d'une spécialité opérationnelle, feux de forêt ou sauvetage-déblaiement par exemple.

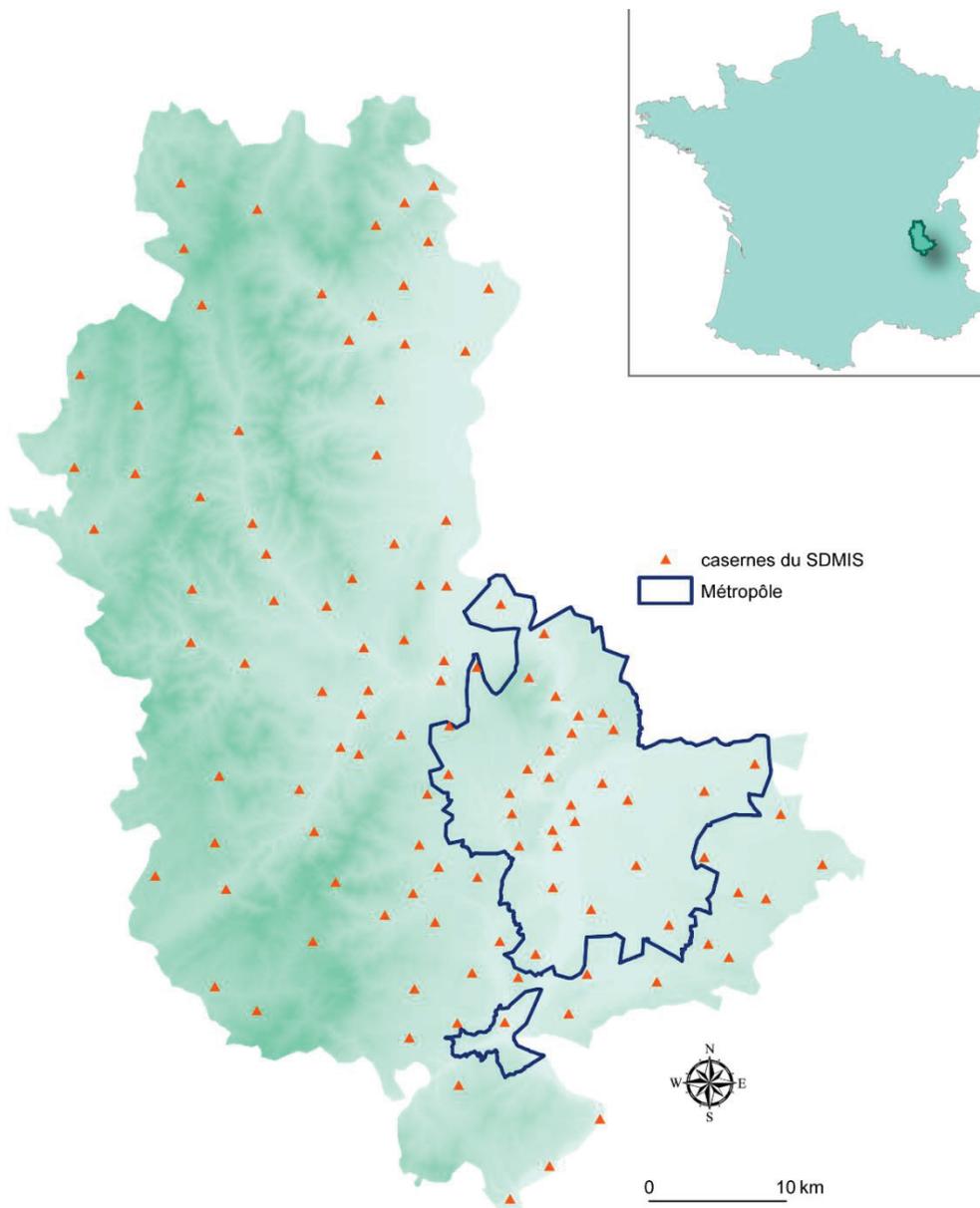


Figure 73 : Répartition des casernes du SDMIS dans le Rhône (sources : SDMIS, IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 2.1.2. Selon les conditions de circulation

Les mesures d'accessibilité ont été réalisées sur la base du territoire d'étude, le Rhône, ainsi que ses départements voisins. L'intégration du réseau routier de ces départements au modèle permet de prendre en compte les effets de bords liés aux flux transdépartementaux de population. Les logiques de déplacements sont donc évaluées dans cette étude. Le choix du réseau routier est essentiel pour modéliser l'accessibilité de la façon la plus précise possible. Dans des études françaises antérieures (130,131), l'accessibilité avait été mesurée à l'aide de la base de données routière *Route500* de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN). Cette base de données recense les 500 000 principaux kilomètres de routes françaises : autoroutes, routes nationales et départementales mais de nombreux tronçons résidentiels et urbains ne sont pas renseignés. Plus exhaustive, la base de données routières de l'IGN *BD Carto* a ainsi été utilisée dans le cadre de notre modélisation. *BD Carto* permet d'avoir une image plus complète du territoire. En effet, l'ensemble du réseau routier français, soit plus d'un million de kilomètres de routes est renseigné.

Afin de correctement mesurer l'accessibilité aux services de prise en charge de l'AVC, il est essentiel de convenablement déterminer les limitations de vitesses allouées à chaque tronçon selon le Code de la Route. *BD Carto* ne disposait pas de cette information. Ainsi, plusieurs étapes ont été nécessaires pour renseigner ces vitesses. Dans un premier temps, l'information de vitesse des 500 000 kilomètres de routes disponibles avec *Routes 500* ont été joints à *BD Carto*. Dans un second temps, la base collaborative *OpenStreetMap* (132) a été utilisée pour compléter les vitesses manquantes sur le réseau routier du Rhône et de ses départements voisins (Figure 74). Les tronçons de routes ne pouvant être utilisés par un SMUR ou un véhicule du SDMIS ont été supprimés (route abandonnée, route en construction, sentier etc.). Cependant, une fois la vitesse limite des tronçons complétée avec cette base, 13% des segments (n = 4541), essentiellement hors Métropole, restaient non renseignés. De ce fait, grâce à *CORINE Land Cover* (133), base de données vectorielle géoréférencée européenne représentant l'occupation du sol, la limitation de vitesse des 13% de tronçons non renseignés restants a été complétée en réalisant une classification assistée interactive. Une limitation de vitesse de 50 km/h a été appliquée aux zones urbaines, et 90 km/h pour les zones rurales. Le fait de renseigner la limitation kilométrique de chaque tronçon permet ainsi de pouvoir caractériser l'accessibilité en termes de temps et pas seulement en termes de distances.



Figure 74 : Caractérisation du réseau routier (BD Carto) du Rhône et de ses départements voisins (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2017)

Le développement de différents scénarios de prise en charge basés sur une variation de la vitesse de déplacement du véhicule a été réalisé. Ces différents scénarios ont pour objectif de rendre compte des enjeux territoriaux de déplacement en œuvre dans le département du Rhône. Pour modéliser ces différents scénarios et les calculer, l'extension *Network Analyst* d'*ArcMap* 10.4.1 a été utilisée (109,125,134). Cinq scénarios sont proposés

dans la cadre de cette étude. Ils sont fonctions des conditions de circulations et des types de transport (Tableau 3).

<b>Scenarii</b>	<b>Modélisation</b>	<b>Vitesse renseignée</b>	<b>Justification</b>
<b>Scenario 1</b>	Base de données initiale	Respect des limitations de vitesse légale nationale	Voiture privée soumise au respect du Code de la Route
<b>Scenario 2</b>	Transport d'urgence	Majoration de 20 km/h sur l'ensemble du réseau routier	Analyse des données d'intervention du SAMU 69 entre 2012 et 2016, et l'étude de Petzäll et al. (135)
<b>Scenario 2B</b>	Transport d'urgence en zone rurale et urbaine	Majoration de 20 km/h en zone rurale et diminution de 20 km/h en zone urbaine	Scenario complémentaire d'analyses de sensibilité s'appuyant sur la littérature (135) et les interventions du SAMU 69
<b>Scenario 3</b>	Conditions météorologiques difficiles (pluie, brouillard, neige)	Diminution de 20 km/h sur l'ensemble du réseau routier	Respect de l'article R413-2 du Code de la Route en cas de conditions météorologiques difficiles
<b>Scenario 4</b>	Encombres dans l'agglomération lyonnaise	Diminution de 20 km/h sur le réseau de la Métropole de Lyon (59 communes), majoration de 20 km/h sur le reste du réseau	Etude de Petzäll et al. (135) et registre des interventions du SAMU 69 pour la majoration. Données du SAMU 69 durant des épisodes d'embouteillages pour la diminution

*Tableau 3 : Caractéristiques des différents scénarii développés à partir de BD Carto (la législation française impose une vitesse maximale de 130 km/h ou de 110 km/h sur autoroute, de 90 km/h en milieu rural ou périurbain et de 50 km/h en agglomération)*

Le premier scénario est celui du transport des patients en voiture particulière, le conducteur respecte les limitations de vitesse. Le postulat est le déplacement des patients par leurs propres moyens (leur propre véhicule ou avec l'aide d'un ami ou d'un parent) vers l'établissement de traitement le plus proche. Si le conducteur d'une voiture particulière décide de ne pas respecter les limitations de vitesse, les autres scénarios peuvent être appliqués.

Dans le cadre du scénario 2, il s'agit d'une conduite en situation d'urgence. Quand la modélisation a pour but de représenter l'accès en tous points du réseau aux structures de soins de l'AVC, l'hypothèse retenue est la suivante : un tiers transporte le patient et choisit alors de son libre-arbitre de ne pas respecter les limitations, en voiture privée. Petzäll et al. (135) ont mesuré une augmentation de 21,5 km/h (13,3 mph) pour le transport d'urgence en ambulance pour des troubles cardiovasculaires, 19,8 km/h (12,3 mph) en zone urbaine, 23,2 km/h (14,4 mph) en zone rurale et 21,1 km/h (13,1 mph) pour une urgence vitale, dans une étude basée sur le réseau routier suédois. De plus, les interventions du SAMU 69 ont été analysées lorsqu'un patient avait été pris en charge pour un AVC. Entre 2012 et 2016, le SMUR de Lyon a réalisé 646 interventions pour AVC, la prise en charge médicale préhospitalière de l'AVC est indiquée en cas de coma et concerne environ 5% des AVC. D'après ces données, le SMUR se déplace à une vitesse moyenne de 21,46 km/h plus rapide qu'un véhicule privé dans des conditions de circulations similaires. Cette vitesse moyenne de transport a été calculée à partir de l'emplacement précis du centre de départ SMUR jusqu'au centroïde de la ville de destination (l'emplacement précis de prise en charge du patient n'est pas indiqué dans le bilan de prise en charge consultable). L'étude suédoise ainsi que les recherches réalisées au sein du SAMU 69 sont concordantes. Pour plus de facilité, et avec l'objectif de confirmer par la suite ce constat sur un plus grand échantillon le seuil symbolique de 20 km/h a été utilisé pour augmenter les limitations kilométriques dans le scénario 2.

Le scénario 2B est un scénario complémentaire qui modélise l'accessibilité en fonction du type de zone habitable : rurale ou urbaine, selon la classification réalisée à l'aide de *CORINE Land Cover*. En effet, de nombreuses études ont montré des variations de temps de trajet entre zones rurales et urbaines (123,135–137). Ainsi, la vitesse est restée augmentée de 20 km/h par rapport aux limitations dans les zones rurales, mais diminuée de 10 km/h dans les zones urbaines. Cette baisse s'appuie sur les résultats de l'étude de Petzäll et al. (135) qui a mesuré une différence de vitesse de 30 km/h entre zones rurales et urbaines.

Dans le scénario 3, les modélisations représentent des vitesses plus faibles dues à des conditions météorologiques difficiles. Il a été considéré que le conducteur prend la décision de réduire sa vitesse de 20 km/h tel que le Code de la Route français le préconise, d'après l'article R413-2 si les conditions météorologiques sont difficiles (138).

Le quatrième scénario est une adaptation du scénario 2, c'est-dire un transport d'urgence, mais avec une circulation difficile due aux embouteillages. Ainsi, toute la zone couverte par la Métropole de Lyon a été considérée comme subissant un trafic dense. D'après les résultats de l'étude suédoise et analyse des interventions du SAMU, la vitesse a été réduite de 20 km/h dans cette zone.

### **2.1.3. Selon le type de traitement**

#### **2.1.3.1. L'orientation thérapeutique**

Avant 2015 et le développement de l'accès à la thrombectomie, il n'existait qu'une orientation thérapeutique possible pour le patient : la thrombolyse. Afin de développer l'accès à la thrombolyse, beaucoup d'UNV ont vu le jour depuis la fin des années 90 et surtout avec la mise en place du Plan AVC 2010-2014. Jusqu'en 2015, dans le cas où les symptômes étaient apparus dans moins que 4h30, le patient était adressé à l'UNV la plus proche. Avec le développement de l'accès à la thrombectomie, les stratégies d'orientation des patients se sont complexifiées. Au moment de la régulation notamment le choix d'orientation du patient peut être compliqué pour plusieurs raisons liées au choix du traitement à effectuer :

- Nécessité d'estimer si l'AVC ischémique est constitutif à une occlusion proximale :
  - Sans occlusion proximale : la thrombolyse est le traitement de référence (78)
  - Avec occlusion proximale : la thrombolyse seule suffit parfois à la recanalisation
  - Le traitement de référence d'un IC avec occlusion proximale est la thrombolyse suivie de la thrombectomie

- Une minorité d'UNV disposent d'un plateau de NRI nécessaire à la réalisation de la thrombectomie : les UNV dites de recours. En 2019, le France en comptait 39 (97), et le Rhône une, à Lyon.
- En préhospitalier il est très difficile d'identifier avec certitude une occlusion proximale (139), cependant des échelles de diagnostic ont une sensibilité supérieure pour prédire une occlusion des gros vaisseaux (Tableau 2).
- Chaque minute compte pour traiter les patients avec thrombolyse et avec thrombectomie

Ces contraintes ont entraîné des réflexions sur l'orientation du patient, notamment d'un point de vue géographique. Ainsi, deux stratégies d'orientation coexistent :

- *Drip and ship* : quand l'UNV la plus proche ne dispose pas de thrombectomie ou que le délai des 4h30 risque d'être dépassé, le patient peut être orienté dans cette UNV pour une première prise en charge afin de réaliser la thrombolyse. Dans un second temps, le patient est alors transféré dans l'UNV de recours pouvant réaliser la thrombectomie. Une fois la thrombolyse débutée, le patient dispose d'une heure pour être transporté avant la réalisation de la thrombectomie, si toutefois il est éligible. L'éligibilité est évaluée dans l'UNV de proximité où une IRM ou un angioscanner sont réalisés au préalable afin de confirmer le diagnostic d'IC avec occlusion proximale.

Cette stratégie permet au patient d'accéder plus rapidement à la thrombolyse et évite de surcharger l'UNV de recours de patients qui, après imagerie, ne présentent pas d'occlusion proximale.

- *Mothership* : le patient est directement adressé à l'UNV de recours permettant de réaliser la thrombolyse et la thrombectomie au sein de la même entité géographique.

Cette stratégie permet un accès plus rapide à la thrombectomie et diminue le nombre de transferts secondaires nécessitant une surveillance du patient étant donné la présence d'une seringue électrique injectant l'alteplase de thrombolyse.

La comparaison de ces deux stratégies s'est jusqu'à présent faite sur des caractères cliniques et notamment le taux de recanalisation. L'étude que nous avons développée avait pour but

de comparer ces deux stratégies d'un point de vue purement territorial, en temps d'accès. En effet, dans le cas où un AVC avec occlusion proximale serait suspecté, les temps de trajet peuvent également rentrer en compte dans la décision d'orientation du patient. Le temps étant une variable essentielle dans le traitement de l'AVC, il est important de connaître les contraintes temporelles ayant cours sur le bassin de santé. Comme il a été dit précédemment, l'état de santé dépend de la qualité de l'accès, ce constat est d'autant plus vrai quand il s'agit de traiter les AVC. Afin de mener une réflexion la plus complète possible et ainsi développer un outil d'aide à la décision le plus performant qu'il soit, la mesure de l'accessibilité a été réalisée de manière globale. En tous points du réseau, l'accès au traitement a été calculé depuis le moment où le patient appelle le SAMU Centre 15 jusqu'à son admission en UNV de recours à la salle d'angiographie pour thrombectomie (Figure 75). De plus, comme cela a été présenté précédemment, les temps de trajets ont été calculés selon différentes conditions de circulation et deux modes de transports sanitaires.

Les deux stratégies ont été modélisées : *Drip and Ship* et *Mothership*. Ces modélisations ont été réalisées pour un transport par le SMUR, les temps de trajets depuis le plus proche centre SMUR ont été calculés, où pour un transport par le SDMIS, depuis la plus proche caserne. Afin d'être tout à fait complet dans l'estimation du temps de prise en charge global, il était intéressant de prendre en compte les délais d'intervention et de régulation. Ainsi, après analyse des données du SAMU 69 pour prise en charge d'AVC de 2012 à 2016 (n= 605), le temps de régulation était en moyenne de 13 minutes : entre le décrochage et l'envoi d'un moyen de prise en charge. Les temps moyens de prise en charge du patient sur le lieu de survenue ont également été calculés, pour un SMUR à partir des données du SAMU 69 (n= 76), soit 41 minutes en moyenne, et pour une ambulance du SDMIS à partir des données d'intervention du SDMIS pour suspicion d'AVC en 2015 et 2016 (n= 2886), soit 28 minutes. Le fait que le SDMIS soit en moyenne 13 minutes plus rapide s'explique par l'état du patient. En effet, ces données ne font pas de distinction entre AVC hémorragique et ischémique. Dans le cadre de cette modélisation, ce sont les AVC ischémiques qui nous intéressent. Généralement les patients sont stables et n'ont pas besoin d'un transport médicalisé. Les patients pris en charge par le SMUR sont certainement dans une plus grande proportion des AVC hémorragiques, nécessitant une médicalisation. Les AVC pris en charge par le SMUR sont des patients dont l'état de santé à la prise en charge est très dégradé et demande une prise en charge médicale, d'où une prise en charge plus longue et complexe. En outre, dans nos

modèles, seul le temps de régulation du SAMU est pris en compte et non celui du SDMIS car nous partons de l'hypothèse que les patients appellent le SAMU Centre 15.

Grâce aux données du registre des AVC thrombolysés de RESUVal (Annexe 8), les temps moyens de thrombolyse ont été renseignés dans le modèle, sur la base des 716 AVC de 2017 du registre. Les temps moyens ont été renseignés pour chacune des UNV de notre bassin d'étude : pour les deux UNV du Rhône, Villefranche-sur-Saône (UNV de proximité) et Lyon (UNV de recours), et l'UNV de proximité limitrophe au Rhône de Vienne. Pour ces trois UNV, l'échantillon disponible était de 445 patients. Le temps moyen commun pour les trois UNV entre arrivée et thrombolyse (*door to needle*) est de 70 minutes. Les *door to needle* de chacune de ces UNV sont décrits dans le tableau Tableau 4.

Delais (min)	Minimum	Maximum	Moyenne	Mediane [Q1,Q3]
Lyon (n = 309)				
- door to needle	18	377	75	55 [42;95]
- needle to thrombectomy (n = 57)	0	190	19	10 [5;23]
Villefranche-sur-Saône (n = 64)				
- door to needle	20	143	70	65 [50;86]
Vienne (n = 72)				
- door to needle	13	285	66	55 [40;72]

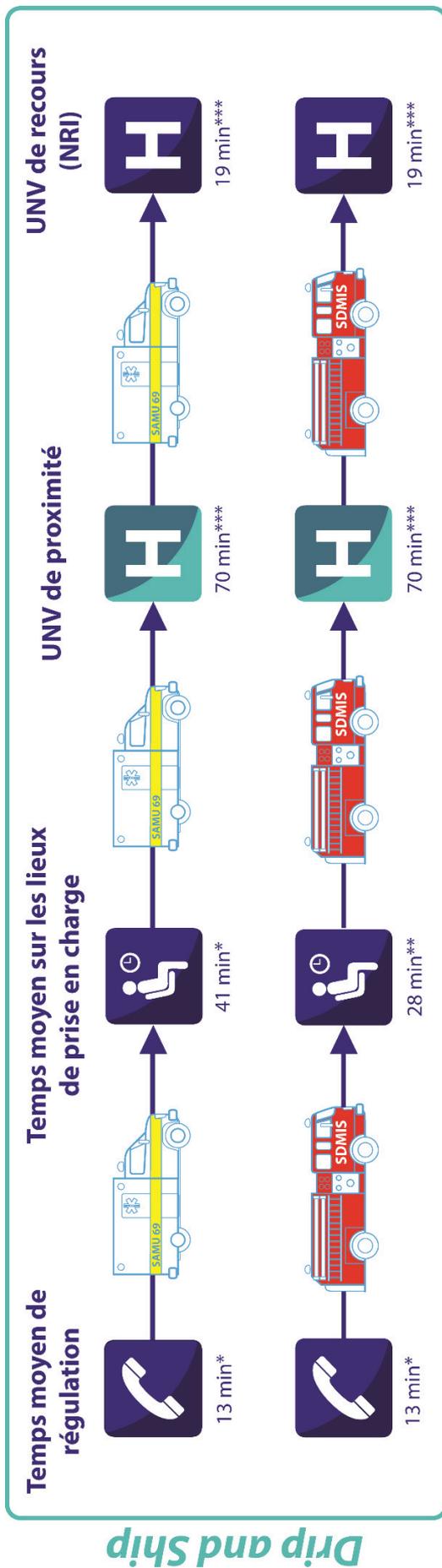
Tableau 4 : Délais pour accès au traitement dans les UNV du bassin d'étude. Needle to thrombectomy signifie le temps entre thrombolyse et entrée en salle d'angiographie (source : RESUVal, 2017)

Ainsi, pour résumer :

- La stratégie *Drip and Ship* comprend le temps moyen de régulation, le temps moyen de prise en charge sur les lieux de survenue, le temps moyen entre arrivée en UNV de proximité et thrombolyse avant transfert secondaire, le temps moyen d'accès à la salle d'angiographie (*needle to thrombectomy* interne à l'UNV de recours de Lyon sera considéré comme équivalent à un *door to thrombectomy*), ainsi que les temps de trajet théoriques entre centre SMUR/caserne et patient, entre patient et UNV de proximité et entre UNV de proximité et UNV de recours (Figure 75).
- La stratégie *Mothership* correspond au temps moyen de régulation, temps moyen de prise en charge sur les lieux de survenue, le temps moyen en *door to needle* à l'UNV

de recours et entre thrombolyse et accès à la salle d'angiographie, ainsi que les temps de trajet théoriques entre centre SMUR/caserne et patient et entre patient et UNV de recours (Figure 75).

Pour chacune des stratégies, les cinq scénarios présentés précédemment (Tableau 3) ont été calculés.



\*SAMU 69    \*\*SDMIS    \*\*\*RESUVal (temps moyen entrée jusqu'à thrombolyse toutes UNV confondues et temps moyen thrombolyse/entrée à salle d'angiographie) (entrée - thrombolyse : Lyon = 75 min ; Villefranche-sur-Saône = 70 min ; Vienne = 66 min) (thrombolyse/entrée - salle d'angiographie : Lyon = 19 min)

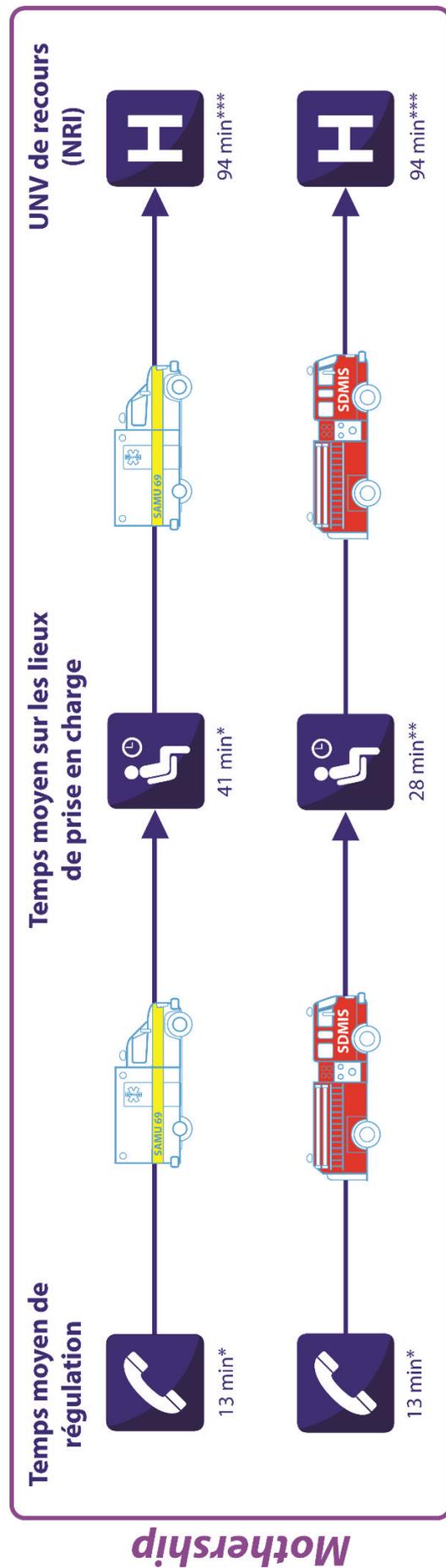


Figure 75 : Schéma de modélisation de l'accessibilité à la thrombectomie selon la stratégie thérapeutique (Drip and Ship, Mothership) et le mode de transport (SMUR, SDMIS) (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 2.1.3.2. Les structures de traitement dans le Rhône

Ces différents modèles d'accès selon la stratégie de reperfusion ont été calculés en fonction des UNV de proximité et de recours du Rhône, mais également de celles de ses départements voisins (Tableau 5). Ainsi, les temps d'accès pour les populations situées en limite administrative du Rhône et ayant recours à une UNV extérieure au Rhône sont représentés. L'objectif de cette prise en compte des effets de bords est d'identifier la population accessible dans un temps donné le plus rapide possible. Ces modélisations tiennent compte de la perte de chance liée au temps d'accès jusqu'au traitement et ont pour objectif de représenter l'accessibilité de façon optimisée dans notre bassin de santé. Chacune de ces UNV ont été répertoriées et géolocalisées à leur adresse exacte.

Infrastructures	Département	Effectif
UNV de proximité	Rhône (69)	Lyon ; Villefranche-sur-Saône
	Ain (01)	Bourg-en-Bresse
	Saône-et-Loire (71)	Macon
	Isère (38)	Vienne ; Grenoble
	Loire (42)	Roanne ; Saint-Etienne
UNV de recours	Rhône (69)	Lyon
	Ain (01)	0
	Saône-et-Loire (71)	0
	Isère (38)	Grenoble
	Loire (42)	Saint-Etienne

Tableau 5 : Répartition des UNV de proximité et de recours du Rhône et de ses départements voisins (source : DGOS, 2016)

Une série de polygones de temps de desserte (isochrones), représentant le temps de trajet dans lequel un patient, en tous points du réseau, peut être atteint le plus rapidement possible depuis chaque centre SMUR/caserne, et jusqu'à chaque UNV ont été calculés. Des pas de temps de 10, 20, 30, 45 et 60 minutes ont été choisis pour les isochrones en s'appuyant sur la bibliographie existante (123–125,134,140–142). Dans le cas d'une stratégie *Drip and*

*Ship*, l'UNV de proximité la plus proche du patient a été sélectionnée, permettant ainsi d'intégrer le temps entre arrivée et thrombolyse propre à cette UNV. L'accès au traitement est mesuré en tous points du réseau, de ce fait le Rhône a été divisé en autant de zones d'influence que d'UNV pouvant être utilisées par la population. En effet, les zones sont calculées en fonction de la proximité à la plus proche UNV. L'UNV de proximité limitrophe de Vienne a été intégrée aux mesures car cela permet de rendre compte de la pratique courante. Les temps de prise en charge entre l'arrivée et l'accès à la thrombolyse pour les UNV de Roanne et Saint-Etienne auraient pu être pris en compte pour comprendre si elles exercent une influence dans le Rhône et si la prise en charge en est territorialement modifiée. Cependant, les données dépendent du réseau REULIAN et nous n'en disposons pas pour cette étude.

La mesure de l'accès à la thrombectomie pour les patients victimes d'un AVC ischémique selon les stratégies de traitement, les conditions de circulation et les modes de prise en charge était une première étape dans nos réflexions sur la mesure de l'accessibilité. En effet, après avoir calculé ces modèles, la question s'est posée de la qualité des bases de données permettant de mesurer les temps de trajets théoriques et de leur validité pour estimer des temps de prise en charge. Ainsi, un second travail a été mis en place pour comparer les modèles s'appuyant sur des bases de données théoriques par rapport aux données réelles, c'est-à-dire les temps de trajet mesurés lors de prises en charge.

## 2.2. Evaluation des modèles théoriques par rapport aux données réelles

Un bon accès aux services de soins pour toute la population, indépendamment de la géographie, reste un objectif clé des gouvernements et des sociétés à l'échelle internationale (143). L'optimisation de la trajectoire d'un patient victime d'un AVC durant la phase préhospitalière est essentielle pour permettre au patient d'être traité le plus rapidement possible et augmenter ses chances de réduction de séquelles. L'utilisation de la méthode de mesure des temps de trajets à la plus proche caserne soulève cependant la question du choix de réseau routier le plus adapté. En effet, plusieurs bases de données de réseaux routiers existent, chacune disposant de ses spécificités, avantages et inconvénients. Dans le cadre d'un AVC où chaque minute compte, il est donc essentiel de disposer du modèle d'analyse de

réseau le plus performant possible. L'étude qui suit a pour but de comparer différentes bases de données de réseau afin de déterminer lequel est le plus pertinent dans le cadre de la prise en charge d'un patient victime d'un AVC. Cette comparaison permettra d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un modèle théorique pour prédire les temps de déplacement à partir des données réelles mesurées lors de l'intervention. Sur la base des résultats de cette étude, nous espérons ainsi à terme fournir la meilleure cartographie possible de l'état actuel des soins avec des données fiables sur le temps de déplacement. Ceci dans le but d'identifier les zones à risque de retard de prise en charge et d'accès aux soins et ainsi proposer une organisation du système d'urgence en tous points du réseau.

Cette étude propose de modéliser les temps de déplacement entre la caserne de pompiers la plus proche et le patient victime d'un l'AVC à l'aide de bases de données théoriques et de les comparer, dans un premier temps. Les résultats de ces modèles sont ensuite comparés aux données d'intervention mesurées par le SDMIS pendant les années 2015 et 2016 pour suspicion d'AVC. Cette comparaison permettra d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un modèle théorique pour prédire les temps de déplacement à partir des données réelles mesurées lors de l'intervention.

### **2.2.1. Les bases de données théoriques disponibles pour l'étude**

Une analyse à partir du réseau routier est une approche sophistiquée permettant d'avoir une analyse en adéquation avec les logiques territoriales. En effet, le réseau routier correspond à différents segments vectoriels joints pas des intersections, chaque segment ayant une vitesse et une distance rattachées (134). Il est plus indiqué de travailler à partir de distance du réseau routier plutôt qu'à partir de distance euclidienne ou Manhattan qui génère un trop grand nombre d'approximations à cette échelle (109), ou encore mieux, à partir de temps de trajet théoriques. L'analyse SIG à partir du réseau est définie par Walsh et Gesler (144) comme étant « une approche de routage et de distribution des flux par un système connecté par un ensemble de traits linéaires (routes ou chemins) ».

La modélisation des temps de parcours jusqu'aux casernes de pompiers les plus proches questionne sur la représentativité du réseau routier. En effet, les réseaux routiers sont plus ou moins fidèlement reproduits et détaillés selon les prestataires. Dans le cas de la

prise en charge d'une pathologie urgente telle que l'AVC, chaque minute est essentielle et le modèle d'analyse de réseau doit être le plus efficace possible. La première étude présentée sur l'accessibilité a consisté à développer un modèle d'analyse de réseau routier à partir de la base de données *BD Carto* de l'IGN. Une méthodologie a été mise en place enfin de renseigner les vitesses de déplacement sur chacun de tronçons. Cette base de données était la base la plus exhaustive en termes de tronçons de route et de leur usage à notre disposition. Sur la base des différents constats faits relatifs à la prise en charge de l'AVC, différentes conditions de circulations ont été modélisées à l'aide de cette base de données, ainsi que différents modes de prise en charge. Cette modélisation a été développée dans la partie précédente 2.1. Cependant, cette modélisation a également été présentée comme chronophage et n'a été calculée que pour le département du Rhône et ses départements voisins.

Quand il s'est agi de calculer l'accès aux différentes structures à une échelle régionale, la décision a été prise d'acquérir une base de données sur tout le territoire d'étude. Cette base de données payante est développée par les sociétés Esri (145) et Tomtom®. La spécificité de cette base est qu'elle conjugue réseaux de transport et limites administratives selon les huit thèmes suivants : limites administratives et postales ; réseau routier, franchissements et intersections ; numéros d'adresses postales aux intersections et carrefours ; logiques et attributs de circulation ; réseau ferré ; hydrographie ; habillage ; toponymie, équipements et points d'intérêts.

Ainsi, *Multinet Tomtom* est composée de la totalité du réseau routier français. Les vitesses de chacun des tronçons sont renseignées, ainsi que leur usage (voie piétonne, voie d'accès à une autoroute, autoroute, nationale, départementale, voie sans issues, etc.). Par ailleurs, les calculs peuvent être réalisés en modélisant différents types de transport (voiture privée, taxi, bus public, vélo, piéton) et en tenant compte de l'historique de trafic (jours ouvrés, jours chômés et horaires précis de la journée). La prise en compte de l'historique de trafic a permis de mener une réflexion de comparaison des bases de données selon différents scénarios, comme réalisés avec *BD Carto*. Ainsi, trois scénarios ont été calculés à l'aide *Multinet Tomtom* (Tableau 6).

Scenarii	Modélisation	Vitesse renseignée
Scenario A	<p>Jours de semaine (Lundi à Vendredi) avec trafic dense (06h - 09h et 16h30 - 18h30)</p>	<p>Vitesses inférieures à la limite habituelle en raison de la congestion routière en semaine. La vitesse varie en fonction de l'historique du trafic renseigné dans <i>Multinet Tomtom</i>. Par exemple, un tronçon de route dont la limite de vitesse est de 90 km/h peut avoir une vitesse signalée de 50 km/h, surtout dans les zones urbaines.</p>
Scenario B	<p>Jours de semaine (Lundi à Vendredi) avec trafic fluide (09h - 16h30)</p>	<p>Les vitesses varient en fonction de l'historique de trafic renseigné dans <i>Multinet Tomtom</i> de lundi à vendredi hors horaires de congestion.</p>
Scenario C	Weekend	<p>Les vitesses varient en fonction de l'historique de trafic renseigné dans <i>Multinet Tomtom</i> pour samedi et dimanche.</p>

Tableau 6 : Caractéristiques des différents scénarii développés à l'aide de *Multinet Tomtom*

### 2.2.2. Les données d'intervention du SDMIS

Les temps de trajets calculés à partir des modèles théoriques ont été comparés à des temps de trajets mesurés lors de prises en charge réelles. Une collaboration avec le SDMIS a été mise en place et leurs données ont pu être analysées. Le SDMIS dispose d'un fichier informatisé des interventions réalisées sur son aire de secours. Le SDMIS s'organise en 7 groupements territoriaux selon un maillage dense de 23 centres de secours et 114 casernes. Actuellement, 80% des interventions du SDMIS relèvent du Secours à la Personne. Les volumes de recours se répartissent en quatre motifs principaux : carences, urgence vitale, malaise, domicile. Le secours à la personne représente un volume croissant d'intervention et l'activité principale du SDMIS.

Pour chaque intervention, un dossier informatique est créé. Les différentes heures de la prise en charge (décrochage, envoi de moyens, arrivée sur les lieux, départ des lieux, arrivée à l'hôpital), le motif de recours, le diagnostic suspecté, une éventuelle demande de régulation par le SAMU, le type de véhicule, la caserne de départ, la ville de prise en charge du patient et l'hôpital de prise en charge sont renseignés dans ce fichier.

Chaque prise en charge analysée dans cette étude a été réalisée à l'aide d'un VSAV. Au sens juridique, le VSAV n'est pas une ambulance du fait de sa fonction, le secours d'urgence aux victimes. La dénomination d'ambulance vaut pour les véhicules effectuant du transport sanitaire. Le VSAV permet de transporter des personnels formés (sapeur-pompier) au premier secours sur les lieux de prise en charge d'une victime puis vers un hôpital. Le déclenchement du départ du véhicule se fait à la demande du Centre de Traitement de l'Alerte – Centre Opérationnel Départemental d'Incendie et de Secours (CTA-CODIS). En outre, selon l'article L1424-42, le SDMIS peut intervenir à la demande du centre de régulation du SAMU Centre 15 lorsque des transporteurs sanitaires privés ne sont pas disponibles. Une demande de renfort peut être effectuée si une prise en charge médicale dépassant les aptitudes du premier secours est nécessaire. Dans ce cas, une équipe SMUR peut être appelée sur les lieux ou un équipage de sapeurs-pompier du Service de Santé et de Secours Médical (SSSM). Le véhicule est composé d'une cabine de conduite permettant le transport du chauffeur, d'un chef d'agrès et d'un équipier, et d'une cellule sanitaire permettant de transporter le patient en position allongée et un ou plusieurs équipiers. Les sapeurs-pompier habilités à utiliser un VSAV doivent être titulaires du SAP 1 (équipier secours à personne) et à jour de leur formation

continue (notamment pour l'utilisation d'un défibrillateur semi-automatique). Ainsi, le VSAV est équipé de façon à réaliser des gestes d'urgence et de réanimation nécessaires pour le transport du patient jusqu'à l'hôpital. Le VSAV est dit médicalisé lorsqu'un médecin ou un infirmier du SAMU ou du SDMIS dotés de protocoles d'urgence montent à bord. Les véhicules du SDMIS sont désignés comme d'intérêt général prioritaire. De ce fait, ils disposent d'avertisseurs lumineux (gyrophares) et sonores (sirène) et ne sont pas soumis aux règles de circulation de base du Code de la route : limitations de vitesse, feux tricolores, stop, priorités etc. De plus, les usagers de la voie publique ont pour obligation de faciliter le déplacement des VSAV lorsqu'ils annoncent leur approche à l'aide des avertisseurs.

Dans le cadre de cette étude, le SDMIS nous a fourni ses relevés d'intervention entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2016 pour suspicion d'AVC. Un total de 2 886 interventions a ainsi pu être analysé. Les comparaisons ont été réalisées à l'échelle communale. Pour une même commune, plusieurs interventions avaient pu être réalisées (Figure 76). Plusieurs temps de trajets mesurés existaient pour certaines communes (n = 190), mais dans certaines communes une seule intervention a été réalisée (n = 48). Ainsi, le temps de trajet minimal et le temps de trajet médian ont été retenus pour caractériser chaque commune. Finalement, les temps de trajet modélisés sont comparés pour chacune des communes où l'on dispose d'une information de temps mesurés (i.e. 238 sur les 295 communes du département).

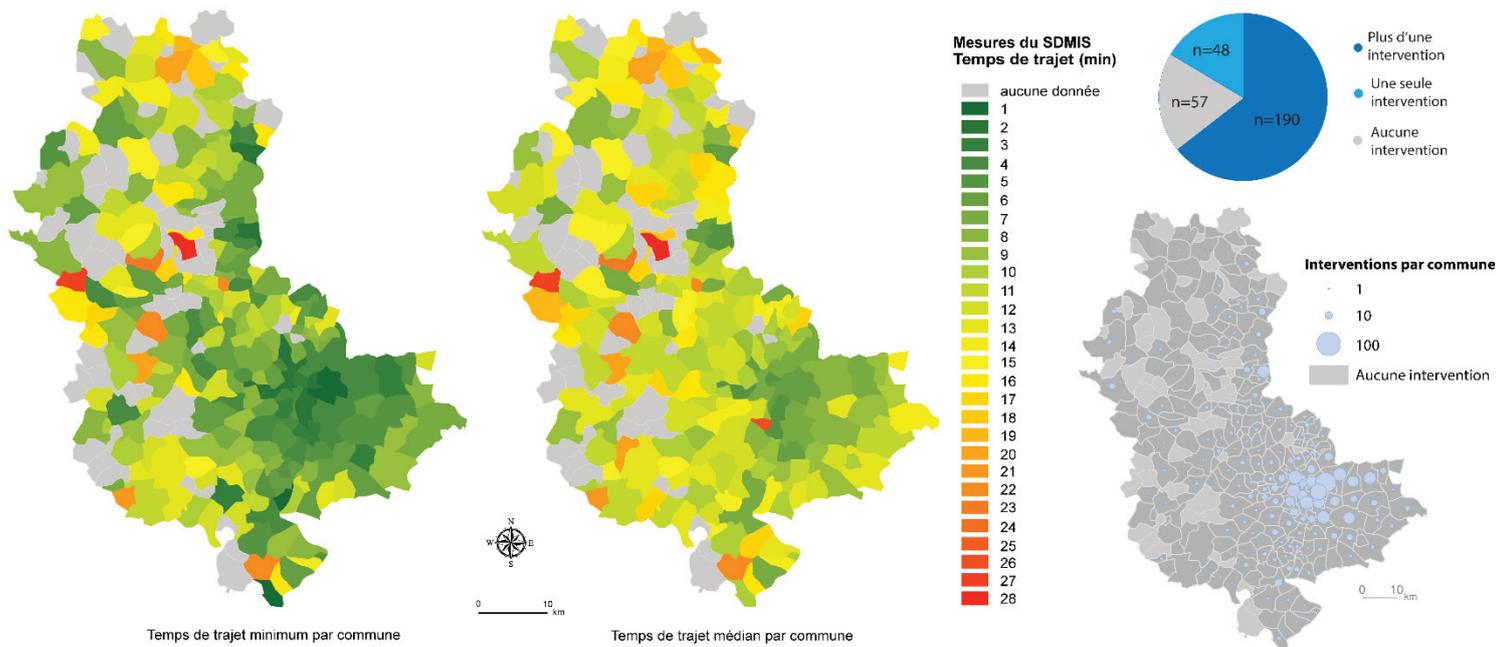


Figure 76 : Temps de trajet minimum et médian mesurés par commune sur la base des 2886 interventions du SDMIS entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016 (source : SDMIS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 2.2.3. Comparaison des bases de données

Afin de pouvoir comparer modèles théoriques et données mesurées, il était nécessaire de disposer d'une référence spatiale commune. Les temps de trajets théoriques ont été calculés sur la base d'isochrones, i.e. des lignes d'égaux temps de desserte depuis les casernes couvrant tout le territoire d'étude, fondé sur le réseau routier existant (Figure 77). Des isochrones d'une minute de pas de temps depuis chacune des casernes du Rhône ont été calculées, pour chacune des modélisations détaillées ci-avant (§ 2.1.2.). Ensuite, ces isochrones modélisées sont confrontées aux temps de trajet mesurés. Ainsi, la référence spatiale retenue pour cette comparaison a été le centroïde de la commune. Pour chaque centroïde de commune nous disposons alors des temps minimums et médian mesurés par le SDMIS, et des temps théoriques des sept scénarios (issus de *BD Carto* et *Multinet*) modélisés.

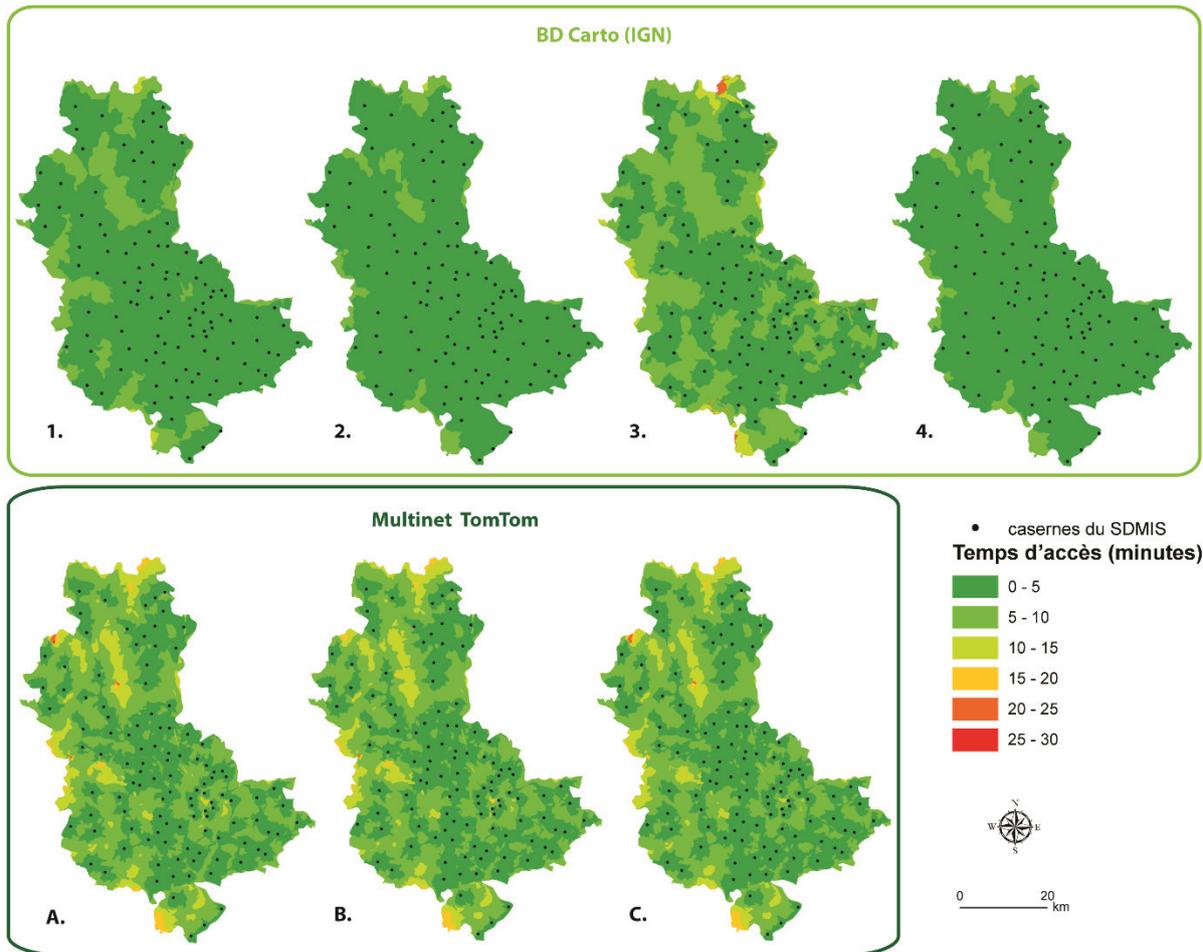


Figure 77 : Accessibilité depuis chaque caserne du Rhône représentée à l'aide d'isochrones selon différents modèles théoriques (**1** : respect des limitations, **2** : transport d'urgence, **3** : conditions météorologiques difficiles, **4** : transport d'urgence avec trafic dense ; **A** : semaine avec trafic dense, **B** : semaine avec trafic fluide, **C** : weekend avec trafic fluide) réalisée par J. Freyssenge, 2018

### 2.2.3.1. Coefficients de corrélation

Mesurer la corrélation de deux échantillons consiste à évaluer l'indépendance des variables. Les coefficients de corrélation peuvent être considérés comme des indices de similarité entre les échantillons. Ainsi, pour comparer les modèles d'accessibilité aux modèles mesurés, un coefficient de corrélation a été utilisé (109). « Le coefficient de corrélation donne une indication du niveau de bonne adéquation » entre les différents modèles de mesure de l'accessibilité (110).

En fonction du type de relation entre les variables, il existe différents types de coefficients. Deux coefficients pouvant être utilisés dans notre analyse sont décrits ci-après :

- Coefficient de Pearson ( $r$ ) (146): plus communément utilisé car bien adapté aux données quantitatives continues. Sa valeur est comprise entre -1 et 1. Il mesure le niveau de relation linéaire entre deux variables. La valeur du coefficient est comprise entre 0 et 1. Cette valeur permet de mesurer la prépondérance de la relation linéaire sur les variations internes des variables. Il est le rapport de la covariance des variables par le produit de leurs écarts types :

$$r = \frac{Cov(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

Où  $Cov(X, Y)$  correspond à la covariance des variables et  $\sigma_X$  et  $\sigma_Y$  à leurs écarts types

- Coefficient de Spearman ( $\rho$ ) (147): utilisé lorsque deux variables statistiques semblent corrélées sans pour autant suivre une relation linéaire. Le coefficient de corrélation est évalué entre les rangs des observations et non leur valeur en tant que telle (147). La corrélation varie entre +1 et -1, ces valeurs correspondant à une corrélation parfaite des variables. Une valeur proche de zéro indique une absence de corrélation ou une corrélation complexe nécessitant de prendre en compte d'autres variables. Il est le rapport de la covariance des variables de rang sur les écarts types des variables de rang :

$$\rho = \frac{Cov(r_{g_X}, r_{g_Y})}{\sigma_{r_{g_X}} \sigma_{r_{g_Y}}}$$

Où  $Cov(r_{g_X}, r_{g_Y})$  correspond à la covariance des variables de rang et  $\sigma_{r_{g_X}}$  et  $\sigma_{r_{g_Y}}$  à leurs écarts types.

Afin de savoir de quel type de relation relève les échantillons, il est nécessaire de vérifier la normalité. Pour cela, le test de Shapiro-Wilk (148) a été utilisé. Les variables n'étaient pas normalement distribuées, un test non paramétrique doit être utilisé. Ainsi, la corrélation entre les variables des différents modèles de mesure de l'accessibilité a été mesurée grâce au coefficient de Spearman.

### 2.2.3.2. Indicateurs de performance

Les modèles de mesure de l'accessibilité ont également été comparés à l'aide d'indicateurs de performance. Trois indicateurs ont été utilisés pour mesurer la performance (149) :

- Erreur quadratique moyenne ou Moyenne des Carrés des Erreurs (MCE)

$$MCE = \frac{1}{n-1} \sum_{t=1}^n E_t^2$$

Le MCE peut également être exprimé en fonction du biais et de la variance de l'estimateur ( $y$ ). L'estimateur correspondant à la valeur estimée grâce aux modèles théoriques. Le biais est la différence entre la valeur de l'estimateur et la valeur qu'il est censé estimer. La variance mesure la dispersion des valeurs d'un échantillon, elle correspond à la moyenne des carrés des écarts à la moyenne des valeurs de l'échantillon. Ainsi, le MCE peut également être exprimé d'après la formule suivante :

$$MCE = \text{Biais}(y)^2 + \text{Var}(y)$$

- Racine carrée de la Moyenne des carrés des Erreurs (RMCE)

$$RMCE = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{t=1}^n E_t^2}$$

- Erreur Absolue Moyenne en Pourcentage (*Mean Absolute Percentage Error* pour MAPE)

$$MAPE = \frac{100}{n} \sum_{t=1}^n |E_t|$$

Où :  $E_t$  = erreur de prévision (soit la valeur estimée, i.e. les temps de trajet théoriques, moins la valeur dépendante, i.e. les temps de trajet observés) ;  $y$  = estimateur ;  $n$  = nombre d'observations.

Ces indicateurs résument la série d'erreurs apparues au cours de la période étudiée. Le MCE permet d'évaluer la précision d'un estimateur (ici, un modèle d'accessibilité) et ainsi de comparer des estimateurs. L'estimateur le plus performant sera celui avec la variance la plus faible. Ainsi, plus le MCE est bas et plus la variance de l'erreur de prévision et de l'erreur moyenne réduite est faible. Généralement, c'est le RMCE qui est utilisé car il est homogène par rapport au MAPE. Cependant, « comparativement au MAPE, le RMCE donne un poids relative plus élevé aux erreurs importantes » (150). RMSE (donc MCE) et MAPE sont utilisés pour évaluer l'intérêt prédictif d'un modèle. C'est-à-dire à considérer sa capacité prédictive pour émettre des estimations raisonnables de la variable expliquée.

Dans le cadre de l'étude présentée (151), la performance des modèles et leur corrélation sont évaluées entre les modèles théoriques issus des temps de trajets de *BD Carto* et *Multinet*, puis entre tous ces modèles théoriques et les données mesurées du SDMIS (Figure 78).

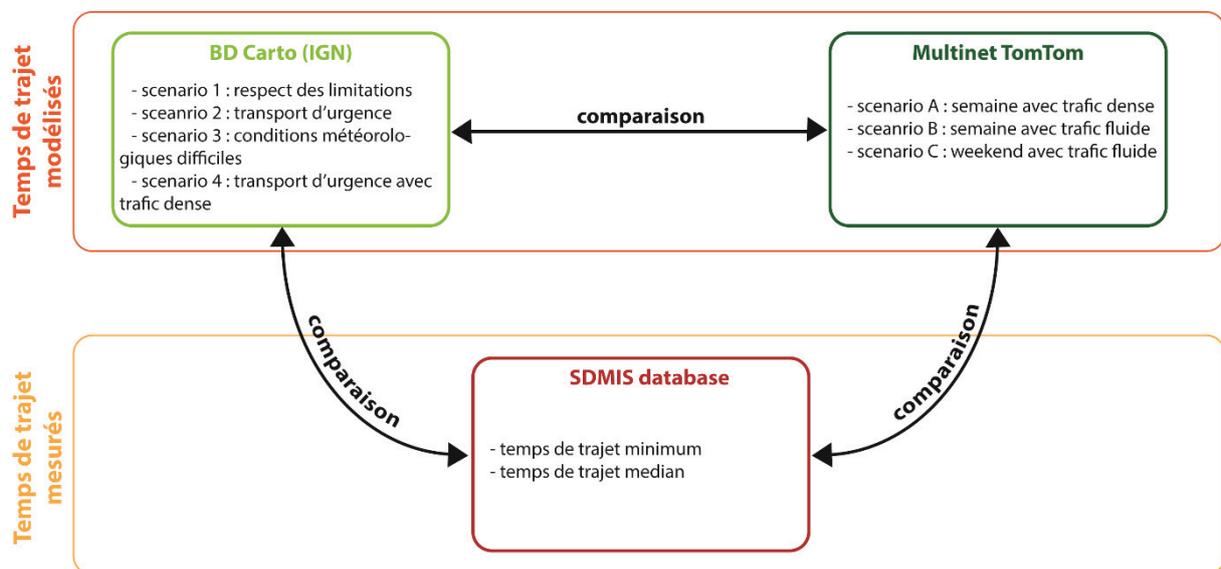


Figure 78 : Schématisation des comparaisons entre modèles issus des temps de trajet théoriques et temps de trajets mesurés (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Dans le cas particulier de la prise en charge de l'AVC, d'après les chiffres de l'enquête nationale aux urgences de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) de 2015 (129), 27 % des patients sont transportés à l'hôpital par les

pompiers, comparativement à 36 % par ambulance ou taxi privé, 20 % par leurs propres moyens, 2 % par SMUR et 15 % non connu. Le SAMU décide généralement du mode de recours, qui est souvent le plus proche et le plus qualifié en fonction de l'état du patient. Les pompiers transportent un quart des patients, mais les taxis et ambulances privées transportent la plus grande proportion de patients victimes d'un AVC. Dans le cadre des études présentées, les ambulances et taxi n'ont pas été pris en compte car les bases de données pertinentes relatives à ces modes de transports sont difficilement accessibles. Le transport de patients, c'est-à-dire le secours à personne, étant un réel défi pour le SDMIS, l'analyse de la prise en charge par les pompiers semblait pertinente. L'accessibilité a été mesurée à la plus proche ressource dans les deux études présentées. Ces deux études poursuivent des objectifs différents. Pourtant, elles sont complémentaires. En effet, les questionnements posés sur la qualité de la mesure de l'accessibilité potentielle dans le cadre du traitement de l'AVC ont amené à évaluer la performance des modèles de mesure. Cette évaluation permettant ainsi d'améliorer les scénarios de mesure, si nécessaire. Ce chapitre a permis de présenter la méthodologie utilisée, le chapitre suivant présente donc les résultats de ces deux études.

## Chapitre 2. Etat des lieux de l'accessibilité potentielle et efficience des modèles dans le Rhône

### 1. Une couverture spatiale relativement efficace mais des zones à risque de retard de prise en charge

#### 1.1. Une meilleure couverture spatiale du SDMIS : des délais de prise en charge inférieurs au SAMU

L'accessibilité mesurée en tous points du réseau à une structure de prise en charge est une approche souvent utilisée (123–125,152). Une mesure de l'accessibilité depuis le moment où le patient appelle jusqu'à son accès au traitement, tenant compte des différents temps de trajets, de transferts et de prise en charge, ainsi que des modes de transport et des conditions de circulation, dans le cadre de l'AVC, est initiateur.

Comme cela a été présenté auparavant, les AVC sont principalement transportés par ambulance privée. Les pompiers sont les deuxièmes plus gros transporteurs d'AVC, notamment lorsqu'il y a régulation. Par ailleurs, la part de patients transportés par le SDMIS ne cesse d'augmenter. Une mesure de l'accessibilité au traitement lors d'un transport par les pompiers trouve donc tout son sens. Dans le cas d'AVC pour lesquels le patient est dans un état instable, le SAMU est le mode de recours de référence. Dans le département du Rhône, et comme c'est le cas sur l'ensemble du territoire français, le maillage territorial du SDMIS est plus important que celui du SAMU avec 114 casernes (figure 73) contre 6 centres disposant d'un SMUR (figure 66). L'accessibilité mesurée pour ces deux modes de transport est réalisée selon l'hypothèse suivante : une mesure théorique de l'accessibilité dans le cas où toutes les casernes et les centres SMUR sont disponibles et dont les véhicules peuvent partir immédiatement.

Peu importe le scénario et la stratégie de traitement, l'accessibilité est meilleure pour le SDMIS que pour le SAMU. La plus forte densité de casernes explique ce résultat. Dans le cas d'une stratégie *Mothership*, le SDMIS permet au patient d'atteindre environ 20 minutes plus

vite l'UNV de recours que le SAMU en temps médians, et entre 20 et 30 minutes en moyenne (Tableau 7). Dans le cas d'un premier arrêt à l'UNV de proximité avant accès à l'UNV de recours, *Drip and Ship*, les différences, en faveur d'un transport par le SDMIS sont semblables (Tableau 8).

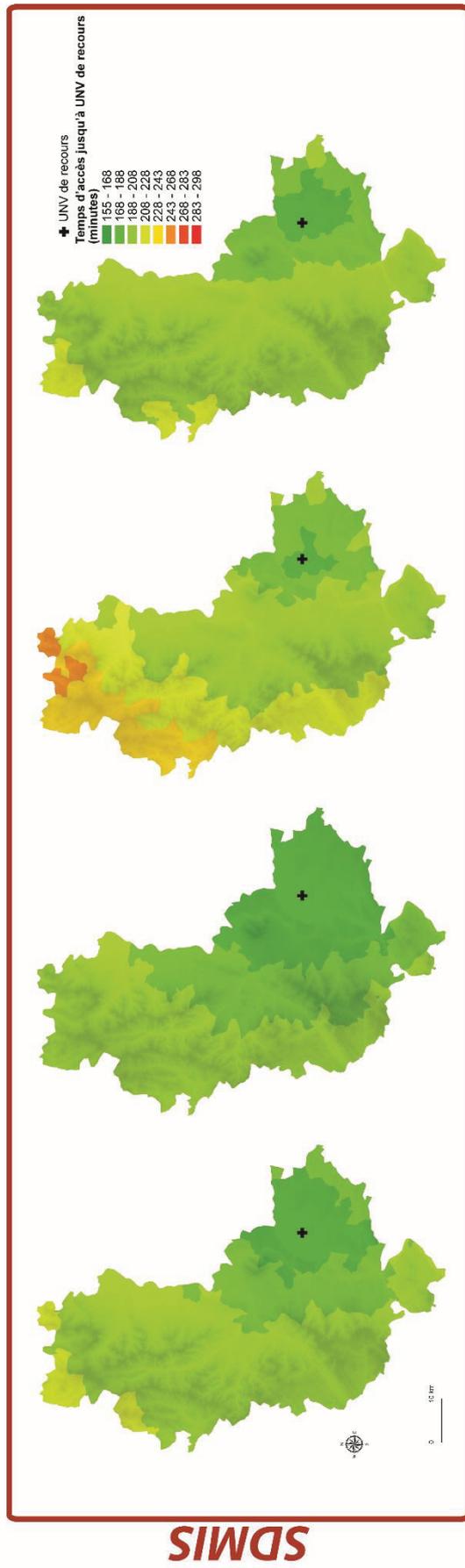
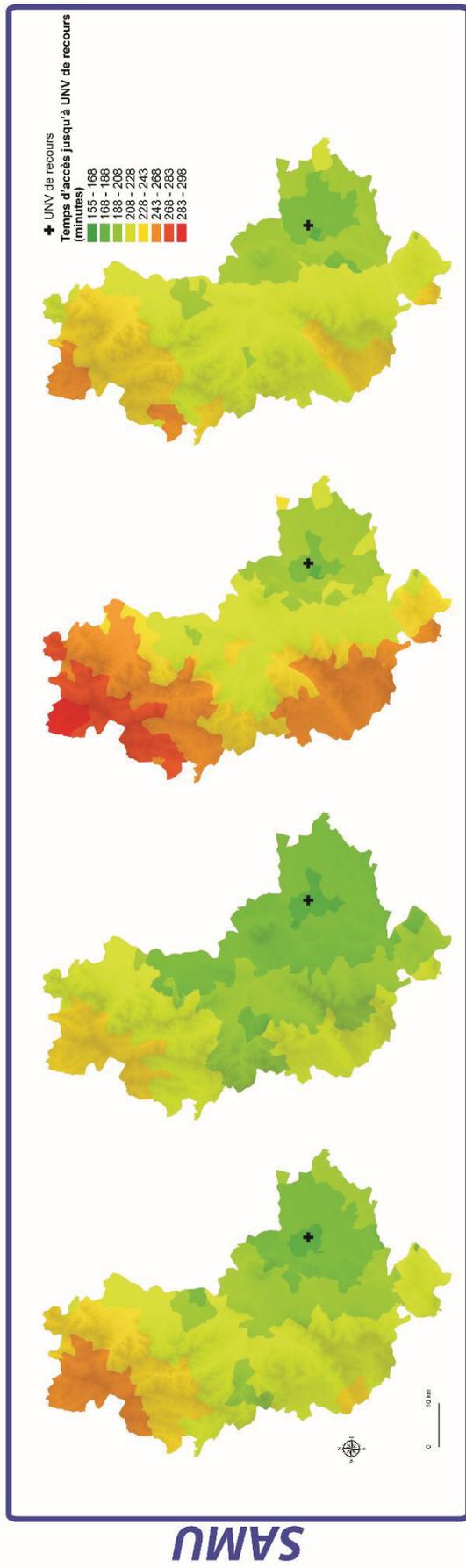
Moyen de recours	SAMU				SDMIS			
	1	2	3	4	1	2	3	4
min	168	168	178	178	155	155	165	165
max	268	238	298	268	220	205	245	220
moyenne	211	199	234	216	186	178	202	191
médiane	213	198	228	213	190	175	205	190
(Q1;Q3)	(198;223)	(188;213)	(213;253)	(198;228)	(175;190)	(165;190)	(190;220)	(175;205)

Tableau 7 : Caractéristiques des temps d'accès à la thrombectomie par le SAMU et le SDMIS selon une stratégie thérapeutique Mothership (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019)

Moyen de recours	SAMU				SDMIS			
	1	2	3	4	1	2	3	4
min	168	168	178	178	155	155	165	165
max	290	245	301	274	257	222	253	248
moyenne	224	207	247	227	199	186	215	202
médiane	220	205	241	226	197	182	208	203
(Q1;Q3)	(206;245)	(188;225)	(228;271)	(216;241)	(183;212)	(172;192)	(205;223)	(193;218)

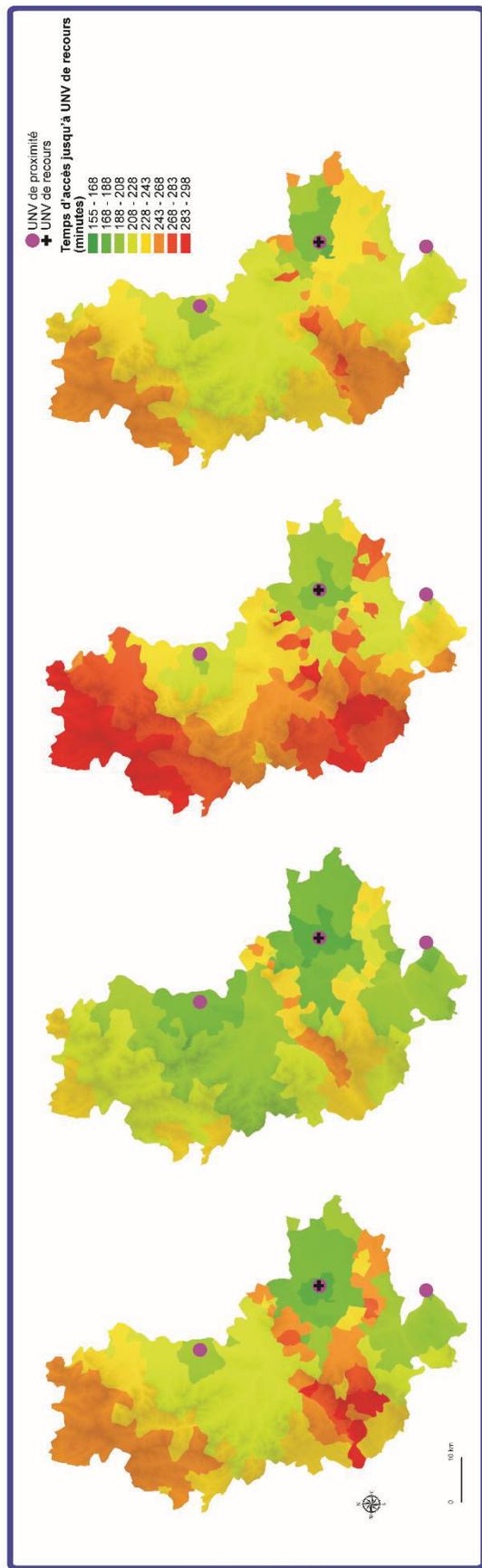
Tableau 8 : Caractéristiques des temps d'accès à la thrombectomie par le SAMU et le SDMIS selon une stratégie thérapeutique Drip and Ship (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019)

D'après la comparaison des tableaux 7 et 8, les différences en minutes entre stratégie Mothership et Drip and Ship paraissent relativement peu élevées, environ 10 minutes. Cependant, une première représentation des temps d'accès sous forme de cartographies (Figure 79 et Figure 80) permet de se rendre compte que les patients ayant un accès moins rapide à la thrombectomie semblent être plus nombreux lorsqu'il s'agit d'une stratégie *Drip and Ship* car le nombre de communes dans les bornes supérieures de temps d'accès sont plus nombreuses. Ce constat est valable peu importe le scénario, et d'autant plus avec le scénario 3 dans lequel les limitations de vitesses sont diminuées de 20 km/h par rapport à la réglementation habituelle.

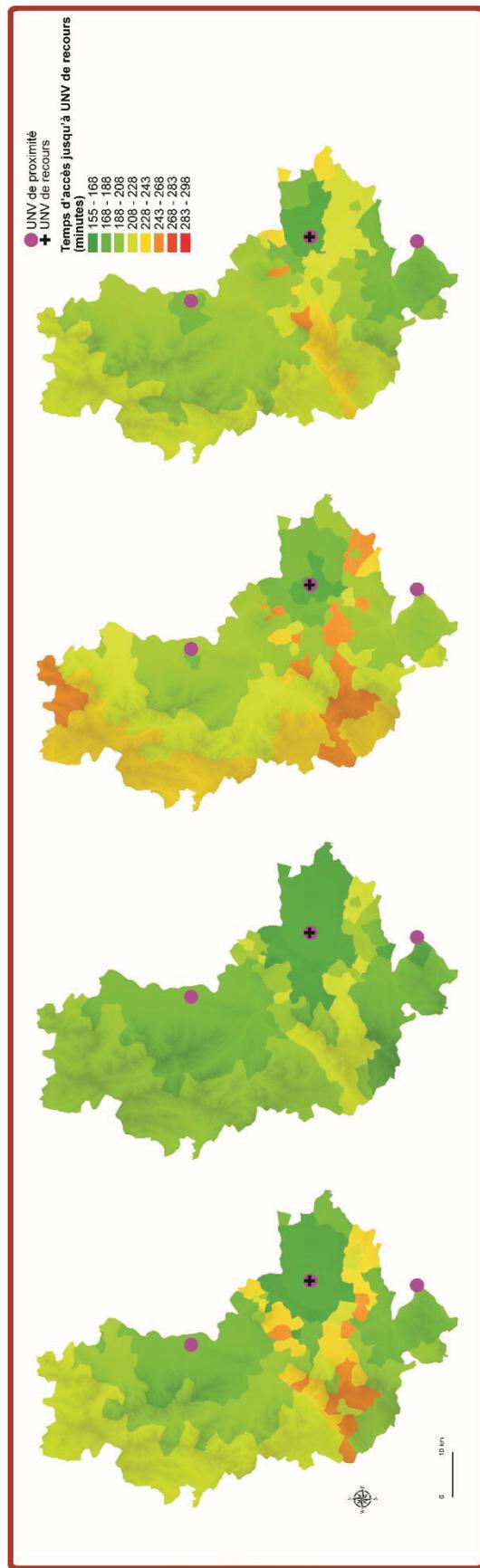


Scenario 1 : respect des limitations de vitesse  
 Scenario 2 : transport d'urgence  
 Scenario 3 : conditions météorologiques difficiles  
 Scenario 4 : transport d'urgence avec trafic dense en Métropole

Figure 79 : Représentation des temps d'accès à la thrombectomie depuis l'appel au 15 selon une stratégie Mothership (sources : SAMU 69, SDMIS ; d'après J. Freyssenge, 2019)



**SAMU**



**SDMS**

Scenario 1 : respect des limitations de vitesse  
Scenario 2 : transport d'urgence  
Scenario 3 : conditions météorologiques difficiles  
Scenario 4 : transport d'urgence avec trafic dense en Métropole

Figure 80 : Représentation des temps d'accès à la thrombectomie depuis l'appel au 15 selon une stratégie Drip and Ship (sources : SAMU 69, SDMS ; d'après J. Freyssenge, 2019)

Dans un schéma *Mothership*, les communes situées dans la partie extrême nord du département sont les plus défavorisées en termes de temps d'accès à la thrombectomie (Figure 79). Ce déficit est évidemment plus important lors d'un transport effectué en SMUR qu'avec un VSAV, entre 20 et 40 minutes en moyenne selon les scénarios. Le scénario 3 est le plus pessimiste étant donné les conditions de circulation modélisées. En effet, les communes les plus éloignées sont à, au minimum, 283 minutes de la thrombectomie, soit un peu moins de 5 heures. Dans le cas du scénario le plus optimiste, le scénario 2, ce temps d'accès est de 228 minutes, soit environ 4 heures.

Dans un schéma *Drip and Ship*, les temps d'accès sont équivalents mais la desserte est moins bonne avec beaucoup plus de communes dans des intervalles horaires élevés (figure 80). Les aires d'influence des UNV de proximité sont nettement visibles dans ce schéma. Le territoire étant découpé selon les temps d'accès nécessaires pour rejoindre les UNV de proximité puis le temps depuis chacune de ces UNV à l'UNV de recours. Les temps d'accès depuis l'UNV de Villefranche-sur-Saône jusqu'à celle de Lyon sont équivalents à ceux entre l'UNV de Vienne et celle de Lyon (Tableau 9). Les communes dans les tons orangés et rouges sont les plus éloignées des trois UNV. Par ailleurs, l'accès à la thrombectomie pour les communes sous influence de l'UNV de Villefranche-sur-Saône est moins bon en raison de la plus grande aire d'influence que dessert cette UNV. En effet, dans le cas du scénario 1 par exemple, l'aire d'influence, c'est-à-dire les communes les plus proches de l'UNV, de Villefranche-sur-Saône compte 183 communes (2027 km<sup>2</sup> de superficie), contre 53 communes pour celle de Lyon (525 km<sup>2</sup> de superficie) et 59 communes pour celle de Vienne (699 km<sup>2</sup> de superficie). En outre, même si l'accès reste globalement meilleur pour les pompiers, comme dans en *Mothership*, sur certaines communes les délais sont équivalents entre SAMU et SDMIS.

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Lyon	0	0	0	0
Villefranche-sur-Saône	27	22	38	33
Vienne	27	21	39	30

Tableau 9 : Temps d'accès (en minutes) depuis les UNV de proximité de Villefranche-sur-Saône et Vienne jusqu'à l'UNV de recours de Lyon (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019)

Cependant, il est intéressant de noter que les différences entre prise en charge par le SDMIS ou par le SAMU sont moins marquées dans la Métropole, peu importe la stratégie thérapeutique ou le scénario. Cette plus faible différence s'explique par la plus grande densité d'unités SMUR dans la Métropole, au nombre de quatre, que dans le reste du département, six au total avec celles de la Métropole.

## 1.2. Un contraste entre temps d'accès et population accessible

La desserte médicale correspond à la mesure de la répartition spatiale des structures médicales. La desserte permet de mesurer le volume de patients, ou de population d'une structure (20). L'évaluation de l'accès à la thrombectomie a permis de mesurer cette desserte dans le Rhône. De la même façon que précédemment, cette desserte est mesurée pour les quatre scénarios de circulation et les deux stratégies thérapeutiques.

Logiquement, la desserte médicale est meilleure lorsque la population est prise en charge par le SDMIS du fait de la plus grande concentration de casernes sur le territoire. Ainsi, dans le cas d'une stratégie *Mothership* (Figure 81), la totalité de la population du département (1 762 846 habitants) est desservie en 283 minutes (4h43) par le SAMU, contre 243 (4h03) minutes par le SDMIS pour le scénario 3 (diminution de 20 km/h par rapport aux limitations). Dans le cas du scénario 1, la totalité de la population est desservie en 208 minutes (3h28) par le SDMIS et 245 minutes (4h05) par le SAMU. En moyenne la différence d'accès est donc de 40 minutes, en faveur du SDMIS. En moins de 3h20 (200 minutes), au maximum, 50 % de la population est prise en charge par le SAMU, peu importe le scénario. Le scénario le plus optimiste, le scénario 2 permet d'atteindre 50 % de la population en 2h55. Au sein du même mode de prise en charge, SMUR, entre scénarios, il existe une différence de 35 minutes pour atteindre 50 % de la population selon si le véhicule réduit de 20 km/h sa vitesse par rapport aux limitations ou les augmentent de 20km/h par rapport aux limitations. Pour le SDMIS par exemple, en 178 minutes (2h58), un VSAV peut permettre à 87 % de la population d'accéder à la thrombectomie en respectant les limitations (scénario 1), 94 % en transportant en urgence le patient (scénario 2), 66 % au subissant des conditions météorologiques difficiles ralentissant sa vitesse de déplacement (scénario 3) et 75 % dans le cas d'un trafic dense en Métropole

(scenario 4). Ainsi, entre le scenario le plus optimiste en temps de transport et le plus pessimiste, 28 % de la population n'a plus accès à la thrombectomie en environ 3 heures.

Lorsque la part de population accessible en *Mothership* est comparée à une stratégie thérapeutique *Drip and Ship* (Figure 82), les premiers constats réalisés à l'aide des représentations cartographiques sont confirmés. En effet, d'un point de vue purement horaire, seulement trois minutes supplémentaires suffisent à distinguer les stratégies thérapeutiques *Drip and Ship* et *Mothership* pour le scenario 3 par transport SAMU afin d'atteindre la totalité de la population. Cependant, globalement, à temps d'accès égal, la proportion de population desservie est plus faible. Dans le cas du SAMU, moins de 178 minutes (2h58) suffisent pour que 25 % de la population accède à la thrombectomie, en environ 180 minutes 50 % y accède dans le cas de conditions de circulation des scenarios 1 et 2, 200 minutes pour le scenario 3 et 220 minutes pour le scenario 3. Par rapport au *Mothership*, dans ce cas la différence au sein d'un même mode de prise en charge entre scenario le plus optimiste et le plus pessimiste est de 20 minutes et non 35 minutes. A titre comparatif entre les deux stratégies, le SAMU transporte en 228 minutes 98 % de la population en respectant les limitations de vitesse (scenario 1), 99 % lorsque les vitesses sont augmentées de 20 km/h (scenario 2), 91 % lors de conditions météorologiques difficiles (scenario 3) et 97 % lorsque le trafic est dense dans la Métropole (scenario 4) en *Mothership* et 84 % pour le scenario 1, 92 % pour le scenario 2, 76 % pour le scenario 3 et 66 % pour le scenario 4 en *Drip and Ship*. Ainsi, les proportions de population pouvant accéder à la thrombectomie en moins de 3h48 sont entre 10 et 30 % inférieures en *Drip and Ship*. Par ailleurs, dans le cas d'une prise en charge par le SDMIS, quasiment 25 % de la population a accès au traitement en 155 minutes (2h35) pour les scenarios 1 et 2, et 165 minutes (2h45) pour les scenarios 3 et 4. En moins de 165 minutes, 50 % de la population est admise à l'UNV de recours pour les scenarios 1 et 2, en 178 minutes pour le scenario 3 et un peu plus de 188 minutes (3h08) pour le scenario 4. Dans le cas du scenario 3, par rapport à une stratégie *Mothership*, 66 % de la population était admissible, soit 16 % de la population supplémentaire.

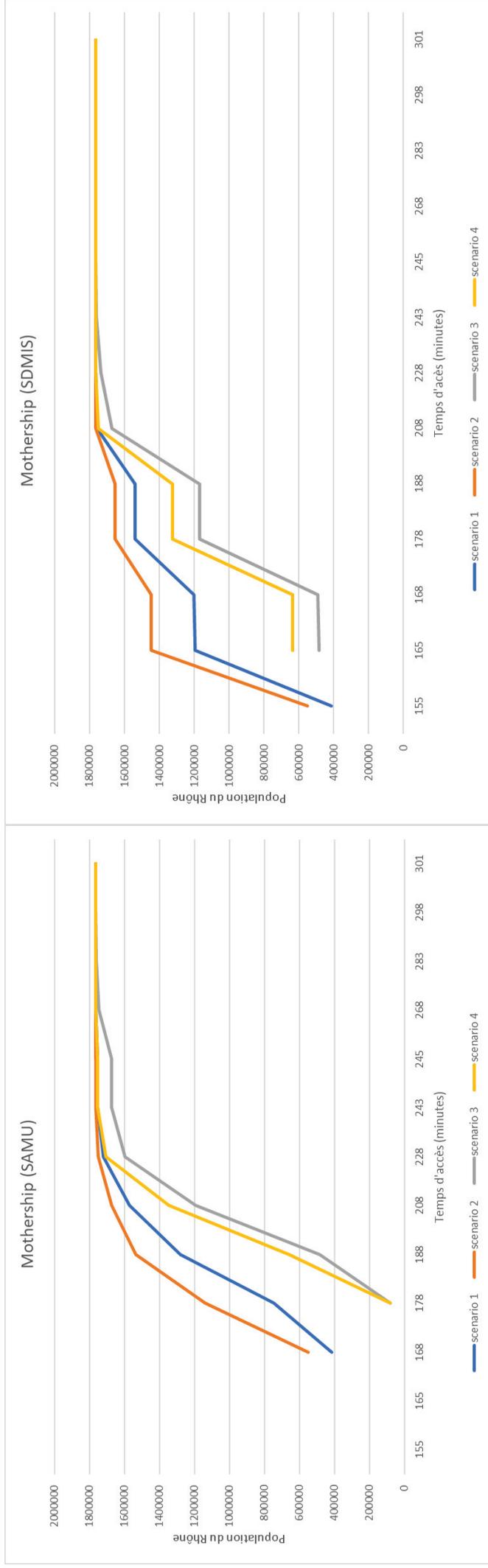


Figure 81 : Population du Rhône ayant accès à la thrombectomie selon une stratégie Mothership et les deux modes de prise en charge SAMU et SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

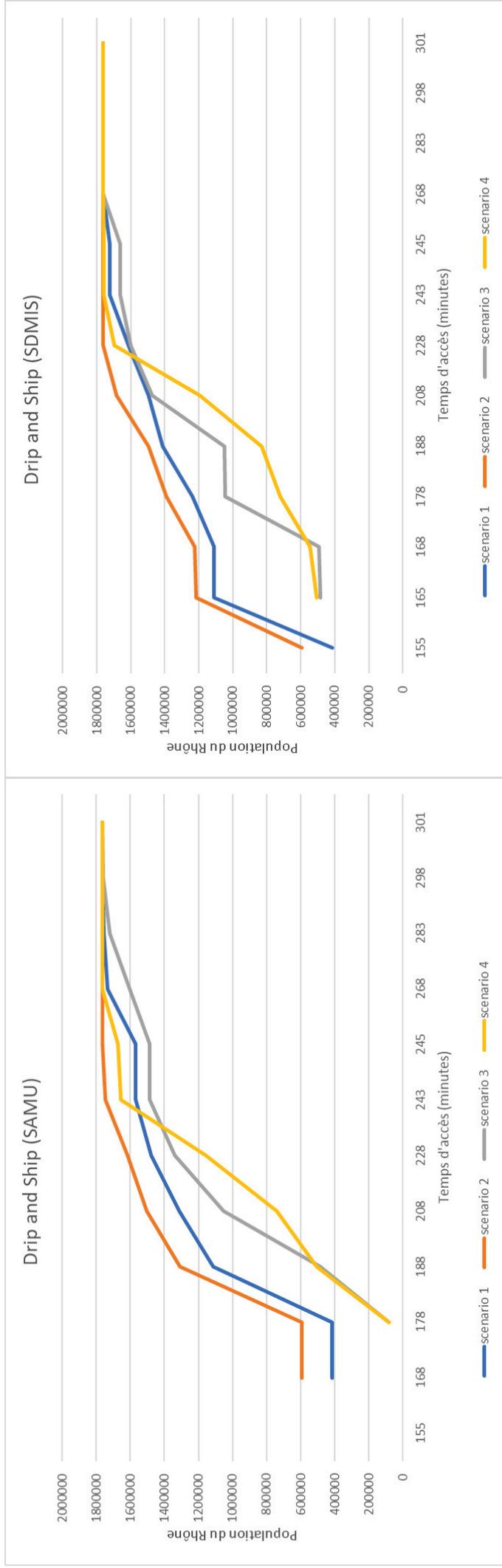


Figure 82 : Population du Rhône ayant accès à la thrombectomie selon une stratégie Drip and Ship et les deux modes de prise en charge SAMU et SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

En définitif, le SDMIS transporte une plus grande proportion de la population que le SAMU, à temps égal, peu importe la stratégie ou le scénario. De plus, la stratégie thérapeutique *Drip and Ship* a pour conséquence d'allonger les temps d'accès à la thrombectomie pour une plus grande proportion de la population du Rhône. Ces comparaisons des stratégies thérapeutiques en fonction des différentes conditions de circulation et des modes de transport fournissent des résultats intéressants. En effet, une caractérisation du territoire en fonction des temps d'accès a été réalisée permettant de cibler des populations à risque de retard de prise en charge et ainsi de fournir une cartographie de la desserte des UNV de recours et de proximité du Rhône. Les calculs ont été réalisés à partir d'une base de données routières théorique, *BD Carto*. La seconde étape dans ce travail sur la mesure de l'accessibilité est de connaître la fiabilité de cette base et sa performance par rapport à une base de données payante, ainsi que par rapport à des données de trajet réelles mesurées.

## 2. L'efficacité des modèles théoriques par rapport aux données réelles mesurées

### 2.1. Temps de trajets théoriques : une base de données payante équivalente aux scénarios issus de *BD Carto*

Dans un premier temps, les modèles de mesure de l'accessibilité s'appuyant sur des bases de données théoriques, *BD Carto* et *Multinet*, ont été comparés l'un à l'autre. L'objectif de cette comparaison étant d'évaluer la performance du modèle développé à partir de *BD Carto* par rapport à une version commerciale d'ESRI. Les trois indicateurs de performance décrites précédemment ainsi que le coefficient de corrélation de Spearman ont ainsi été calculés pour les quatre scénarios de trafic développés à partir de *BD Carto* et les trois scénarios de *Multinet* (Tableau 10). Les comparaisons de ces différents scénarios ont été réalisées selon deux échelles : la Métropole (ex Grand Lyon) et le Rhône. Le choix de cette double analyse s'explique par l'hétérogénéité des conditions de circulations et la topographie : en zone urbaine dense, c'est-à-dire la Métropole, la circulation est beaucoup moins fluide que dans le reste du département beaucoup plus rural.

		Rhône				Métropole			
		Modèle issu de <b>BD Carto</b>							
		Scenario 1 (respect)	Scenario 2 (urgence)	Scenario 3 (météo difficile)	Scenario 4 (trafic dense)	Scenario 1 (respect)	Scenario 2 (urgence)	Scenario 3 (météo difficile)	Scenario 4 (trafic dense)
<b>Modèle Multinet TomTom</b>	Scenario A (semaine trafic dense)	MCE 1.4 24.4 0.86	2 1.4 27.1 0.85	2.4 1.5 26.5 0.84	4.8 2.2 46.1 0.63	2.3 1.5 28.2 0.73	2.4 1.5 31.6 0.74	2.2 1.5 25.2 0.73	2.8 1.7 35 0.67
	Scenario B (semaine trafic fluide)	MCE 1.4 24 0.87	1.9 1.4 26.1 0.86	2.3 1.5 26.2 0.85	4.7 2.2 46.2 0.63	2.1 1.4 27.6 0.73	2.2 1.5 30.8 0.73	2.0 1.4 25.3 0.71	2.5 1.6 33 0.67
	Scenario C (weekend)	MCE 1.4 24.3 0.87	2 1.4 26 0.86	2.3 1.5 26.5 0.85	4.8 2.2 47.3 0.62	2.4 1.5 27.4 0.75	2.6 1.6 30.8 0.74	2.1 1.5 24.9 0.74	2.8 1.7 32.5 0.68

Tableau 10 : Coefficient de corrélation et indicateurs de performance des modèles théoriques de mesure de l'accessibilité : comparaison de BD Carto et Multinet

A l'échelle départementale tout d'abord, les coefficients de corrélation ( $\rho$ ) sont élevés, marqueur d'une similarité entre les différents modèles théoriques. Cependant, une différence existe entre les scénarios 1, 2 et 3 par rapport au scénario 4. En effet, les conditions de trafic représentées expliquent cette singularité. Pour les scénarios 1, 2 et 3, les  $\rho$  ont des valeurs comprises autour de 0,85 ( $\pm 0,02$ ), pour le scénario 4 les  $\rho$  sont de 0,62 ou 0,63. La similarité entre le scénario 4 et *Multinet*, quel que soit le scénario de *Multinet*, est plus faible car la comparaison est réalisée à l'échelle du Rhône. Or, le scénario 4 correspond à un scénario de trafic dense dans la Métropole et transport d'urgence (+ 20 km/h) dans le reste du département, induisant plus de variabilité dans la mesure. Ce constat est identique lorsqu'il s'agit d'étudier les indicateurs de performance, et notamment le RMCE et le MAPE qui sont facilement interprétables. Le RMCE permet de montrer la différence d'estimation en minutes entre chaque modèle et le MAPE le pourcentage moyen d'erreur d'estimation entre les modèles. L'erreur d'estimation est de l'ordre de 1,4 minute pour les scénarios 1 et 2 et 1,5 minute pour le scénario 3 par rapport aux scénarios A, B et C. Pour le scénario 4 cette erreur est de 2,2 minutes par rapport aux trois scénarios de *Multinet*. De plus le MAPE est de l'ordre de 25 % d'erreur pour les scénarios 1, 2 et 3 (min 24 % ; max 27,1 %) tandis qu'il est compris entre 46,1 % (scénario A) et 47,3 % (scénario C) pour le scénario 4.

Au niveau de la Métropole, les coefficients de Spearman restent élevés. Pour les scénarios 1, 2 et 3 les  $\rho$  sont plus faibles, mais ils augmentent un peu pour le scénario 4 par rapport à l'échelle départementale. De la même façon qu'à l'échelle départementale, les  $\rho$  sont plus élevés pour les scénarios 1, 2 et 3 que pour le scénario 4 par rapport aux scénarios de *Multinet*. Cependant, l'écart entre les  $\rho$  est plus faible : 0,73 ( $\pm 0,02$ ) pour les scénarios 1, 2 et 3, et des  $\rho$  de 0,67 et 0,68 pour le scénario 4. Les erreurs d'estimations représentées par le RMSE sont similaires et toujours faibles, de l'ordre de 1,5 minute ( $\pm 0,01$ ), sans grande différence donc entre les modèles. Comme pour les  $\rho$ , les MAPE augmentent légèrement pour les scénarios 1, 2 et 3 et diminuent légèrement pour le scénario 4 par rapport à l'échelle départementale. Le pourcentage moyen d'erreur est aux alentours de 30 %, tous scénarios de *BD Carto* confondus. Cette différence entre scénario 1, 2 et 3 par rapport au scénario 4 s'explique toujours par l'échelle d'analyse des conditions de trafic. La performance et la similarité du scénario 4 sont légèrement améliorées du fait de l'échelle réduite, limitant la variabilité des temps de trajet.

Cependant, d'un point de vue global à tous les scénarios, si les coefficients de corrélation notamment sont plus faibles au niveau de la Métropole c'est qu'il y a une plus forte hétérogénéité du trafic dû à la morphologie de l'aire d'étude : une zone très fortement urbanisée, multimodale et à plus fort risque d'incident de circulation. L'historique de *Multinet* permet de plus facilement prendre en compte ce risque.

La répartition des différences de temps de trajet (en minutes) entre les scénarios de *BD Carto* et *Multinet* ont également été représentées graphiquement (Figure 83). D'après ce graphique, nous comprenons que les erreurs sont assez peu dispersées (écart de moins de cinq minutes entre Q1 et Q3) avec tout de même la présence de valeurs extrêmes pour certaines communes. Ces valeurs anormalement élevées sont le résultat d'une sous-estimation des temps de trajet de la part du modèle développé à partir de *BD Carto*. La dispersion est plus élevée dans le Rhône que dans le Grand Lyon du fait de l'échelle d'analyse qui est plus grande, l'échantillon est plus important, les temps de trajets plus longs et le risque de dispersion est donc plus élevé.

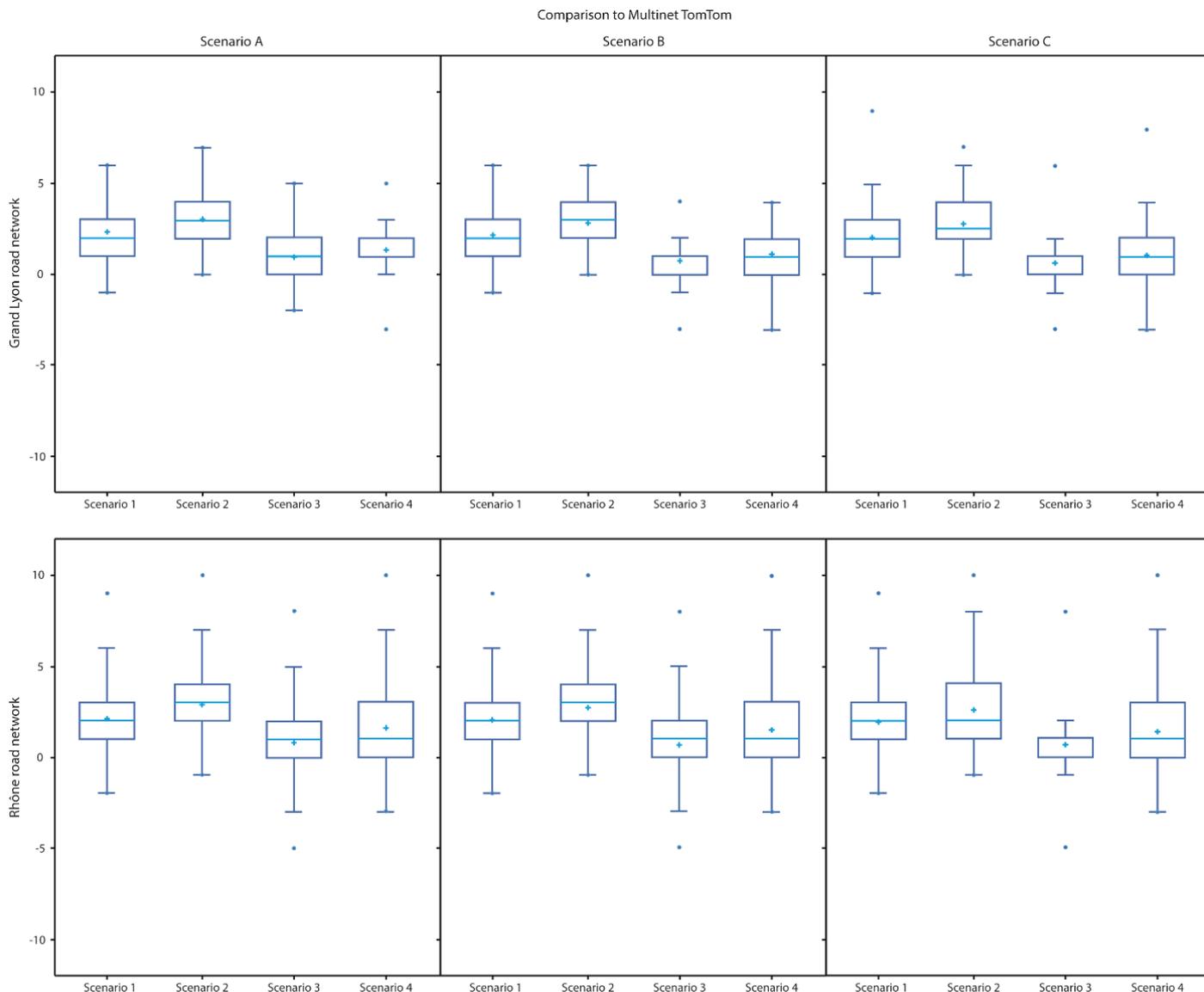


Figure 83 : Boxplots des différences (en minutes) entre scénarios de Multinet TomTom et BD Carto (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

## 2.2. Une corrélation faible mais une performance relativement bonne entre modèles théoriques et données réelles

Le coefficient de Spearman et les indicateurs de performance ont également été utilisés aux deux échelles pour comparer modèles théoriques de mesure de l'accessibilité et données mesurées par le SDMIS (Tableau 11).

		Rhône				Métropole					
		Modèle issu de BD Carto		Modèle issu de Multinet TomTom		Modèle issu de BD Carto		Modèle issu de Multinet TomTom			
		scenario 1 (respect)	scenario 2 (urgence)	scenario 3 (météo difficile)	scenario 4 (trafic dense)	scenario A (semaine trafic dense)	scenario B (semaine trafic fluide)	scenario C (weekend)	scenario A (semaine trafic dense)	scenario B (semaine trafic fluide)	scenario C (weekend)
SDMIS (temps de trajet minimum)	MCE	31.4	31.4	31.5	31.5	31.5	31.5	31.5	8.7	8.7	9
	RMCE	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	3	3	3
	MAPE	56.6	56.3	57.4	57.8	57.4	57.4	57.4	63	62.6	63.2
	Coefficient de Spearman	0	0.04	-0.04	-0.07	0.02	0.02	0.02	0.1	0.2	-0.01
SDMIS (temps de trajet médian)	MCE	34	34	34	34	33.9	33.9	33.9	9.2	9.1	9.9
	RMCE	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	3	3	3,1
	MAPE	26.9	26.9	26.8	26.7	26.6	26.6	26.6	27	26	26.3
	Coefficient de Spearman	0.04	0,07	0	-0.02	0.03	0,03	0.03	0.2	0.23	0.02

Tableau 11 : Coefficient de corrélation et indicateurs de performance des modèles théoriques de mesure de l'accessibilité comparés aux données du SDMIS (médian et minimum)

Les  $\rho$  sont faibles, indépendamment de l'échelle d'analyse, autour de zéro. La similarité entre les échantillons est donc très faible, cependant, les indicateurs de performance sont corrects. En effet, à l'échelle départementale, les RMCE indiquent une différence d'erreur d'estimation de 5,6 minutes entre modèles théoriques et temps minimum de trajet du SDMIS et de 5,8 minutes entre modèles théoriques et temps médian de trajet. Les pourcentages d'erreur (MAPE) étaient de l'ordre de 57 % pour les temps minimums mesurés, mais plus faibles pour les temps médians, soit 26 %. Les RMCE étaient quasiment similaires, cependant les MAPE indiquent que les erreurs étaient moins importantes entre temps de trajet estimés théoriquement et temps de trajet médians.

A l'échelle de la Métropole, les indicateurs de performance sont meilleurs en termes de différence d'erreur d'estimation mais similaires pour le pourcentage d'erreur absolue. En effet, que ce soit pour les temps de trajets minimums ou médians, les RMSE sont à 3 minutes ( $\pm 0,1$ ), soit quasiment 2,5 minutes de moins que les mêmes comparaisons pour tout le Rhône. Toutefois, les MAPE sont légèrement plus élevés dans la Métropole que dans le Rhône pour l'estimation des temps de trajets théoriques par rapport aux temps minimums, soit environ 63 % d'erreur. Pour les temps de trajets médians, les MAPE sont du même ordre d'échelle que dans le Rhône, soit 26 %.

Concernant la représentation des différences de temps de trajet entre les modèles théoriques et les données du SDMIS en *boxplots* (Figure 84), les résultats suivent la même logique que pour précédemment : une dispersion plus grande dans le Rhône que dans la Métropole des temps de trajet et une tendance plus marquée à la sous-estimation (valeurs positives). Cependant, dans le Rhône des valeurs extrêmes négatives sont également visibles, indiquant que les modèles théoriques ont tendance à surestimer les temps de trajets à cette échelle. Ce graphique confirme les résultats des indicateurs de performance, à savoir que les modèles théoriques sont plus précis dans leurs estimations à l'échelle de la Métropole que dans le Rhône. Cependant, toutes échelles confondues, la dispersion reste raisonnable. En effet, l'écart entre Q1 et Q3 est de moins de 5 minutes pour la quasi-totalité des scénarios dans la Métropole et inférieur à 10 minutes dans le Rhône. Par ailleurs, les médianes sont proches de zéro dans la Métropole quand la comparaison est faite par rapport aux temps de trajets minimaux du SDMIS et de cinq minutes environ par rapport aux temps médians. Ces médianes sont supérieures dans le Rhône : environ 5 minutes pour les temps minimaux et 8

minutes pour les temps médians. Les modèles théoriques prédisent mieux les temps de trajets minimaux, c'est-à-dire d'un temps de trajet optimal en intervention, que les temps de trajets médians, confirmant les résultats du tableau 8. Toutefois ces différences entre estimations de temps minimaux et des temps médians sont faibles.

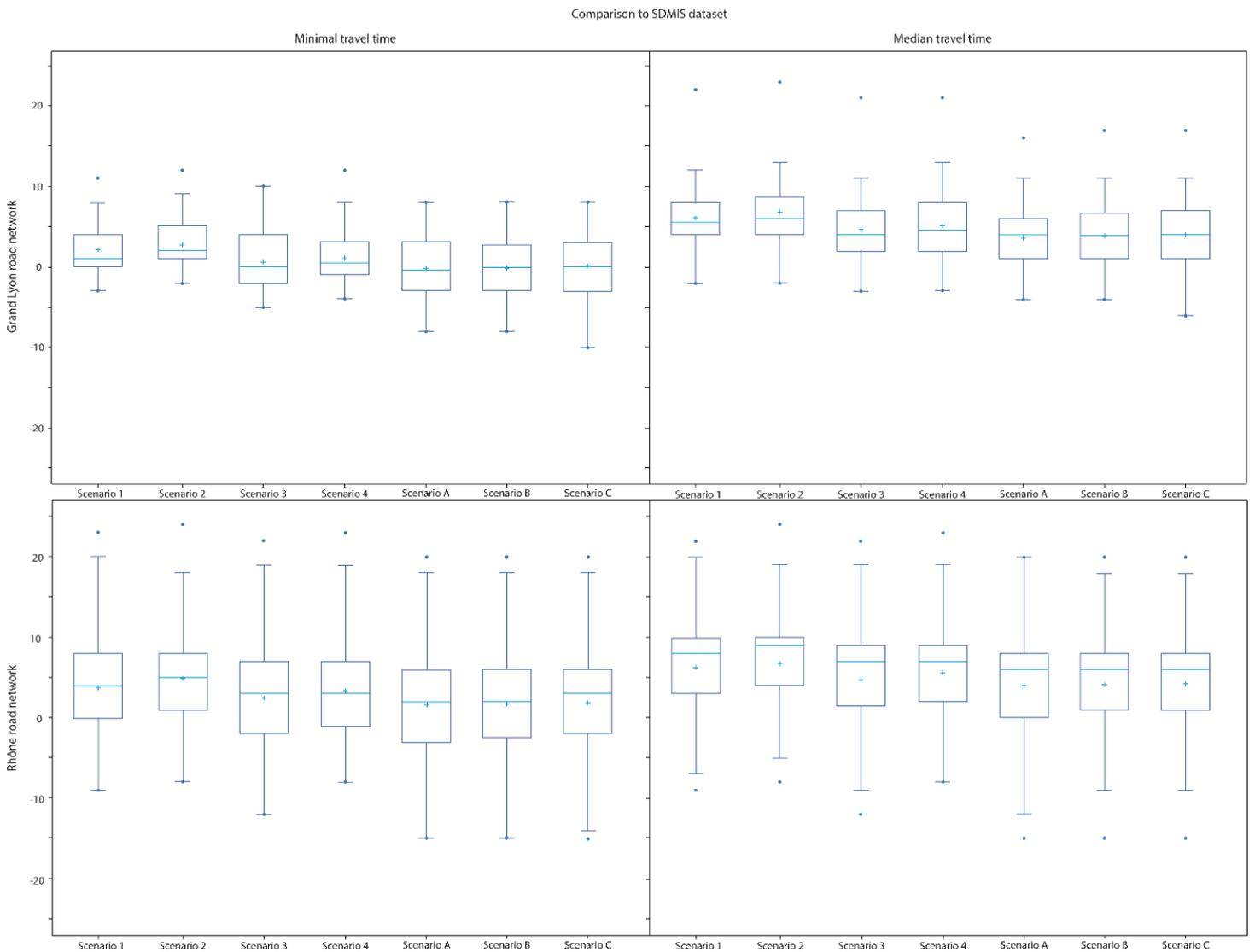


Figure 84 : Boxplots des différences (en minutes) entre scénarios théoriques (BD Carto et Multinet) et données réelles du SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019)



# Chapitre 3. La mesure de l'accessibilité comme outil de santé publique

## 1. Quels leviers pour améliorer l'accès à la thrombectomie ?

### 1.1. Une meilleure prévention : gagner du temps entre l'apparition des symptômes et l'appel

« Les gouvernements ont la responsabilité de la santé de leurs peuples ; ils ne peuvent y faire face qu'en prenant les mesures sanitaires et sociales appropriées ». Ce principe fondamental du Préambule à la Constitution de l'OMS (23) illustre l'un des premiers leviers pour améliorer l'accès : sensibiliser et prévenir les populations.

En effet, l'étude menée avait pour but de caractériser le Rhône spatialement et démographiquement en fonction des temps d'accès à la thrombectomie. Cette étude permet d'améliorer la connaissance des décideurs sur les populations à risque de retard. Cependant, nous avons pu qu'étudier les temps d'accès lors de la prise en charge et ainsi déterminer que l'accès à la thrombectomie pouvait être très long dans certaines zones du territoire. Avant cette phase préhospitalière de prise en charge, une phase essentielle existe, celle de la reconnaissance des symptômes d'un AVC par le patient et son entourage. En effet, pour citer Tonnelier et Vigneron (20) « la disponibilité des soins ne signifie pas accès effectif aux soins, ni un accès efficace. D'autre part, les campagnes de prévention, les comportements et l'attitude vis-à-vis des soins jouent un rôle déterminant » dans l'accès aux soins.

Sans une prévention efficace, les temps d'accès à la thrombectomie sont rallongés, impliquant une perte de chance pour le patient. Ainsi une des conclusions de l'étude de Schnitzler et al. (73) portait sur l'amélioration des délais préhospitaliers, notamment par l'intermédiaire de campagnes de prévention. En effet, avec la mise en place du plan AVC 2010-2014 des efforts ont été fait pour améliorer la prévention à travers notamment une information sur les signes évocateurs d'un AVC. Des campagnes publicitaires dédiées ont été développées, tout comme des journées de sensibilisation au sein des régions françaises. Au

total, les fonds alloués étaient de 31 millions d'euros. Pour autant, les résultats de l'étude de Schnitzler et al. (73) montrent que cette campagne de prévention a eu peu d'effet sur l'évolution des délais préhospitaliers depuis l'apparition des symptômes. Les délais restent élevés, limitant l'effet positif du traitement.

Les campagnes de prévention qui ont été mises en place durant cette période sont donc à renouveler et certainement repenser afin de sensibiliser la population. Sans une sensibilisation effective et efficace de la population afin de réduire les délais symptômes-appel au 15, les études qui pourront être mises en place afin notamment d'améliorer et rationaliser l'accès des équipes médicales et de secours n'auront qu'un impact limité. Ce constat confirme notamment la nécessité d'une approche pluridisciplinaire pour appréhender les enjeux de l'AVC en France.

## 1.2.Redéfinition de la logique vectorielle et sectorielle des moyens de prise en charge

L'un des apports de cette étude est sa prise en compte de différentes conditions de circulation, s'appuyant sur une revue de la littérature ainsi qu'une estimation à partir des données d'intervention du SAMU 69. Par ailleurs, cette étude prend également en compte les différents modes de recours, SMUR et VSAV, permettant de les comparer, à conditions de prise en charge équivalente. Enfin, les deux stratégies thérapeutiques existant dans le cas de l'AVC ont également été modélisées : *Drip and Ship* et *Mothership*. L'accès a été mesuré en tous points du réseau et pour la totalité de la phase préhospitalière : depuis l'appel au 15 jusqu'à l'entrée en salle de coronographie pour thrombectomie.

La modélisation de ces différents critères, relevant de l'environnement (le trafic), de la logistique (mode de recours) et du soin (traitement), permet ainsi d'apporter une réponse sur la prise en charge du patient. Cette réponse est d'autant plus importante que l'approche de la prise en charge de façon globale est innovante. Par ailleurs, la mesure de l'accessibilité telle qu'elle est présentée à une implication pratique du point de vue de l'émergence de disparités territoriales et de la qualification de zones à retard de prise en charge. Ces zones sont soumises à un risque plus élevé de prolongement des temps d'accès aux soins.

Cette étude représente donc un outil efficace d'aide à la décision, notamment dans le but de fournir une équité d'accès. En effet, l'utilité d'une telle étude ne réside pas dans son caractère descriptif mais bien dans son intérêt à être une aide à la décision. Par ce concept d'aide à la décision, il s'agit de rendre opératoire la notion d'accessibilité aux soins. Ainsi, cette étude permet d'aider au moment de la régulation à allouer le mode de prise en charge le plus pertinent en fonction de sa localisation, de la localisation du patient, du type de traitement et de la localisation de l'UNV : une sectorisation des modes de transport en fonction de la destination finale et du lieu de prise en charge du patient. En d'autres termes, cette approche en géographie de la santé de mesure de l'accessibilité permet de fournir une vision nouvelle sur les problèmes spatiaux liés à l'organisation des soins dans le Rhône. Cette volonté d'aider à la prise de décision et donc de développer un modèle de mesure de l'accès le plus proche possible de la réalité explique que les temps de régulation, de prise en charge sur les lieux de survenue ainsi que les temps inter hospitaliers liés au traitement aient été intégrés.

Cependant, cette étude présente également certaines limites. Ces limites sont d'ordre purement méthodologiques, liées à la qualité de la mesure via la base de données routières disponible, mais également organisationnelles, liées au fonctionnement du SAMU et du SDMIS. D'un point de vue méthodologique tout d'abord, la première remarque porte sur la finesse de la modélisation. En cela, il s'agit d'évoquer les problèmes liés à la prise en compte des « impacteurs » de circulation et différentes restrictions (134) ayant cours lors des temps de trajets : feux tricolores, panneaux de signalisations, travaux qui impactent la vitesse de déplacement des véhicules. La prise en compte de ces restrictions attendant au bon déplacement d'un véhicule sont d'autant plus impactantes lorsqu'un patient est transporté par ses propres moyens car il est soumis au code de la route. Cependant, même dans le cas d'une prise en charge régulée par SMUR ou VSAV, ces impacteurs de la circulation représentent des modifications de l'allure du véhicule du fait des mesures de sécurité propres au passage d'un carrefour par exemple ou dans le cas d'un non-respect de feu tricolore par exemple. Toujours d'un point de vue méthodologique, une faiblesse du modèle de calcul des temps de trajet peut résider dans la base de données routière utilisée, *BD Carto*. Utiliser ce type de base de données pour développer son propre graphe routier et ainsi modéliser différentes conditions de circulations, est un réel point fort pour l'étude. Cependant, son exploitation engendre également quelques faiblesses. En effet, généralement en France la

base de données *Routes 500* est utilisée car son exploitation est plus aisée, notamment à travers le logiciel Odomatrix (130,153–158). *Routes 500* dispose des vitesses maximales autorisées sur chaque tronçon, contrairement à *BD Carto*, mais son principal point faible est son manque d'exhaustivité en termes de tronçons. Le développement d'un graphe routier complet au niveau des vitesses de déplacement a été complexe et notamment lorsqu'il s'est agi de compléter les 13 % restant de tronçons non renseignés à l'aide de *CORINE Land Cover*. Sur ces 13 % de routes, les vitesses ont été déterminées en fonction du type d'occupation du sol selon une nomenclature rural/urbain, permettant de respectivement définir des limitations de vitesse à 90 et 50 km/h. Un manque de sensibilité peut exister pour ces tronçons, avec notamment la non prise en compte de certaines routes pouvant être à 30 km/h en milieu urbain ou 70 km/h en milieu rural. Une alternative pour pallier ces faiblesses peut être l'achat d'une base de données avec graphe routier commerciale. Ainsi, dans ce sens, la base de données *Multinet Tomtom* a été acquise. L'étude connexe sur l'évaluation de la mesure de l'accessibilité présentée dans le cadre de ce manuscrit utilise cette seconde base, avec notamment pour but de connaître la performance de la base de données développée à partir de *BD Carto* par rapport à *Multinet*. Ainsi, une évaluation de la performance par rapport à une base de données professionnelle permettra de répondre aux limites méthodologiques soulevées dans le cadre de ce travail sur la construction du graphe routier de *BD Carto*.

Du point de vue de l'organisation des soins et de la prise en charge, plusieurs limites existent également. La prise en charge a été calculée d'un point de vue global, intégrant les différentes étapes et temporalités de la prise en charge. Dans le cadre de cette étude, tous les horaires disponibles et exploitables ont été utilisés. Cependant, une piste future d'étude pourrait être de mesurer certains temps complémentaires. En effet, au moment de la prise en charge du patient sur les lieux de survenue tout d'abord, il manque le temps d'accès entre le réseau routier et le logement du patient. Les temps de trajets ont été mesurés en tous points du réseau routier, mais l'environnement proche du réseau n'est pas pris en compte. Ainsi, il pourrait être intéressant de connaître le temps moyen entre le moment où le véhicule SMUR ou VSAV arrive à l'adresse du patient par le réseau, et le moment où l'équipe de secours arriva au chevet du patient. En zone rurale, la différence entre l'adresse de résidence et l'entrée effective dans le logement du patient est très faible car peu d'obstacles structurels existent. Cependant, en zone urbaine, les différents aménagements rendent l'accès au patient plus

complexe. En effet, il peut exister des temps supplémentaires d'accès causés par l'usage d'un interphone, l'utilisation d'un ascenseur ou d'une cage d'escalier, ou dans le cas de grands ensembles par exemple l'orientation au sein des différents immeubles et allées d'accès. Par ailleurs, un autre horaire, propre à la stratégie *Drip and Ship*, n'a pas été intégré aux calculs : le temps entre thrombolyse et départ du véhicule dans lequel le patient a été installé pour transfert secondaire vers l'UNV de recours. Cela représente autant de temps supplémentaires non modélisés rallongeant l'accès au traitement pour le patient.

Un dernier point porte sur le calcul de l'accessibilité. En effet, l'accessibilité potentielle a été calculée en fonction du seul temps de trajet. Le temps de trajet représente la dimension de proximité aux soins, cependant une seconde dimension est souvent utilisée dans le cadre de la mesure de l'accessibilité : la disponibilité. En France, la DREES (159) a développé un indicateur intégrant ces deux dimensions : l'Accessibilité Potentielle Localisée (APL) qui mesure dans une zone de recours, mesurée en temps de trajet, la demande potentielle. « Cet indicateur d'accessibilité potentielle à un professionnel de santé tient compte du niveau d'activité de ce professionnel pour mesurer l'offre (notion d'équivalent temps plein – ETP) et du taux de recours, différencié par âge des habitants, pour mesurer la demande. [...] C'est un indicateur local, calculé au niveau de chaque zone géographique considérée, mais qui prend en compte l'offre de médecins et la demande des zones environnantes » (160). Les travaux de la DREES se sont notamment inspirés de la méthode développée pour mesurer l'accessibilité aux médecins généralistes aux Etats-Unis de Luo et Qi (119), s'inspirant elle-même de la méthode du *two-step floating catchment area* (2SFCA) qui est une forme de modèle gravitationnel. La disponibilité pourrait également être mesurée dans le cadre de notre étude sous cette forme. Il serait ainsi nécessaire de mesurer la disponibilité des SAMU et des casernes du SDMIS enfin de connaître leur capacité d'intervention en fonction du nombre d'AVC de la zone. De la même façon, il serait intéressant de mesurer la disponibilité des UNV, notamment en fonction de la capacité en lits de chacune. Cette analyse complémentaire de la disponibilité aurait pour but de permettre de développer un tableau complet de l'accessibilité potentielle dans le Rhône, en fonction des temps d'accès et des capacités de prise en charge des structures de soins. De cette façon, l'aide à la décision serait un peu plus précise. En effet, dans le cas par exemple d'une prise en charge par le SDMIS, un certain nombre de pompiers sont volontaires et non physiquement présents à la caserne, une meilleure connaissance de

la disponibilité permettrait ainsi une meilleure orientation sur le choix de la caserne à solliciter. Cependant, outre la contrainte spatiale, une contrainte horaire existe également dans cette notion d'accès et de disponibilité. La mesure de l'accessibilité devrait ainsi intégrer des scénarios prenant en compte la disponibilité des casernes en fonction du moment de la journée (diurne/nocturne) et de la semaine (jours ouvrés/jours chômés).

### 1.3. Améliorer l'accès à la thrombectomie : ouvrir une table de coronarographie à Villefranche-sur-Saône ?

Le plan national AVC 2010-2014 avait notamment pour objectif de permettre un plus grand déploiement du nombre d'UNV sur le territoire français. Cet objectif a été atteint, avec notamment 117 UNV en 2011 contre 139 en 2016. Ce déploiement a d'ailleurs continué car 144 UNV étaient présentes en France en 2019. Ces 144 UNV sont toutes des UNV de proximité, dans le sens où elles sont en capacité de réaliser une thrombolyse. Cependant, seulement 39 sont des UNV de recours, pouvant réaliser la thrombectomie. « La répartition des sites a été organisée pour que la majorité du territoire français soit à moins de 1h30 d'une structures spécialisée » (73). Cependant, ce temps d'accès ne tient compte que du temps de trajet entre le patient et l'UNV. Toutefois, ces efforts ont permis d'augmenter la part de patients hospitalisés (pas seulement en UNV), avec une augmentation de 32,8 % pour les AVC ischémiques entre 2008 et 2014. En outre, en 2014, pour AVC ischémiques c'est une majorité de patients qui était hospitalisée en UNV (51,5 %). Mais il existait des taux d'hospitalisation pour AVC encore faibles dans certaines régions, et notamment dans la région Auvergne Rhône-Alpes où le taux standardisé pour 100 000 habitants était inférieur de plus de 20 % à la moyenne nationale, avec un taux d'hospitalisation de 99,3 % pour 100 000 habitants pour les AVC ischémiques (53). Ces disparités régionales peuvent être causées par un manque d'accès, c'est-à-dire un éloignement de la population par rapport à la plus proche UNV, ou un manque de lits impliquant une impossibilité de prise en charge. Cependant, dans le cas du Rhône, lorsque qu'il s'agit d'évaluer l'accès aux UNV en termes de temps, les UNV de proximité semblent relativement bien couvrir le territoire. L'accès à la thrombolyse dans le Rhône, d'après les calculs réalisés est bon. En effet, dans le cas d'un respect des temps de trajets, depuis le moment de l'appel jusqu'à l'admission à la plus proche UNV le temps d'accès est

compris entre 64 minutes (1h04) et 174 minutes (2h54) pour un transport par SMUR et entre 51 minutes et 141 minutes (2h21) pour un transport assuré par le SDMIS. Ce qui soulève des questions, et c'est pour cela que nous avons voulu le mesurer, c'est l'accès à la thrombectomie.

Actuellement, la thrombectomie est une révolution thérapeutique. Les moyens pour la pratiquer se mettent en place. L'étude présentée confirme qu'il faut allouer plus de moyens pour développer l'accès à ce traitement. En effet, les modélisations réalisées, en *Mothership* ou en *Drip and Ship* montrent de réelles carences de prise en charge efficace sur le territoire. En *Mothership*, dans le cas du scénario 3 de réduction des vitesses les patients habitants dans la limite nord du département sont à presque 5h d'accès à la thrombectomie par un transport SMUR et un peu plus de 4h par un transport en VSAV. Dans le cas d'une stratégie *Drip and Ship*, cela est encore plus élevé, et surtout la proportion de population mal desservie est plus importante. Ces délais, si l'on tient compte en plus du temps entre le moment où les symptômes apparaissent et le moment où le SAMU est contacté, sont très élevés et sont synonymes de perte de chance pour le patient. Etant donné les temps d'accès bien plus raisonnables calculés pour se rendre à la plus proche UNV de proximité, il paraît intéressant de formuler l'hypothèse de la mise en place d'une UNV de recours à Villefranche-sur-Saône. En effet, ce sont principalement les patients du nord du département qui sont les plus touchés par ce risque de perte de chance, cela dans le cas deux stratégies thérapeutiques. Implanter une UNV de recours permettrait de gagner en moyenne 30 minutes dans le cas d'un transport réalisé par le SDMIS et 50 minutes par le SAMU. Quand on sait que chaque minute compte, ce gain de temps est non négligeable.

Une étude de coût serait la prochaine étape de ce travail afin de connaître l'impact économique de l'implantation de cette nouvelle structure et le bénéfice au niveau territorial. Toutefois, nous pouvons déjà nous avancer sur les moyens techniques qui sont eux déjà présents au CH de Villefranche-sur-Saône, c'est-à-dire une salle de coronarographie et une imagerie (IRM ou scanner). La question est essentiellement liée aux moyens humains, c'est-à-dire au recrutement de neuroradiologues interventionnels et à la formation du personnel de l'UNV. Tout cela ne peut être mis en place sans une volonté des acteurs directs du traitement, les médecins, de l'hôpital, mais avant tout, de l'ARS qui alloue les fonds au développement

d'une UNV de recours. Ce qui est certain c'est que le bénéfice en termes de temps d'accès est incontestable.

## 2. Une différence de 6 minutes entre modèles théoriques et données réelles

### 2.1. Différence relativement négligeable rapportée à la totalité du parcours de soins

Dans un premier temps les modèles théoriques issus des bases de données *BD Carto* et *Multinet* ont été comparés. Ces deux modèles étaient fortement corrélés et les différences d'estimation de temps de trajet étaient inférieures à 2 minutes, sauf pour le scénario 4 dans le Rhône (2,2 minutes). Cependant, tous les scénarios ont des résultats très similaires, avec au total moins d'une minute de différence entre tous les scénarios. Cette faible différence entre les différents scénarios de condition de circulation peut paraître étonnante, cependant c'est tout à fait logique. En effet, la petite taille de l'aire d'étude, que ce soit la Métropole ou le Rhône, combinée à des différences de vitesses finalement relativement faibles entre les scénarios explique cette homogénéité. Finalement, le modèle théorique développé à partir de *BD Carto* s'avère être un outil de calcul des temps de trajets fiable en fonction des différentes conditions de circulation, par rapport à un modèle commercial. La fiabilité du modèle qui a été développé par rapport à un modèle « professionnel » est donc vérifiée. Il est tout fait cohérent d'utiliser un tel modèle pour calculer des temps de trajet. La limite la plus importante est le temps à allouer pour définir la vitesse de chacun des tronçons des routes et le développement des scénarios. En fonction de la taille de l'aire étude cela peut s'avérer très chronophage. Le modèle *Multinet* développé par ESRI est performant et à l'avantage d'intégrer un historique de trafic, de mode de transport et de permettre de réaliser les calculs à une grande échelle, cependant son coût financier est un frein majeur.

Dans un second temps, la performance des deux modèles théoriques a été comparée à celle des données de temps de trajets mesurés du SDMIS. Cette comparaison a mené à plusieurs conclusions intéressantes. Tout d'abord, il existe peu de différence d'erreur

d'estimation que les modèles théoriques soient comparés aux temps minimaux ou aux temps médians de trajet du SDMIS. Par ailleurs, ces RMCE étaient acceptables : 5,7 minutes de moyenne (temps minimaux et médians confondus) dans le Rhône et 3 minutes dans la Métropole. Les temps minimaux correspondent au temps de trajet optimal, c'est-à-dire sans aléa de circulation. Les MAPE confirment cette notion d'optimisation du temps de trajet sans incident de circulation représenté par le temps minimal. En effet, les pourcentages d'erreur sont de l'ordre de 57 % pour les temps minimaux, et seulement de 26 % pour les temps médians. Les scénarios prennent en compte les conditions de circulation et leur caractère aléatoire, cela expliquant pourquoi le pourcentage d'erreur est plus faible quand ils sont comparés aux temps médians. Les temps médians sont sujets à une plus grande variabilité : d'après les données du SDMIS, pour une même commune le temps de trajet peut être multiplié par deux selon les conditions de circulation. Cependant, malgré un pourcentage d'erreur pouvant être élevé pour mesurer les temps optimaux de déplacement, l'erreur entre estimation et temps de trajet réel est relativement faible. En effet, dans le cas d'un patient victime d'AVC, il s'agit d'organiser et de réfléchir en termes de prise en charge. Cela signifie donc de raisonner selon les différentes étapes de cette prise en charge : la régulation, les temps de transport, le temps passé sur les lieux de survenue, les temps d'admission, d'accès à l'imagerie et d'accès au traitement. De ce fait, une erreur d'estimation de quasiment 6 minutes, à l'échelle départementale, et 3 minutes uniquement dans la Métropole, pour un temps de trajet revient à une erreur maximale respective de 12 et 6 minutes sur la totalité des temps de transport de la prise en charge : trajet depuis la caserne au patient, et depuis le patient à l'hôpital. Chaque minute compte dans la prise en charge d'un AVC, cependant 12 minutes reste acceptable rapporté à la totalité du temps de la prise en charge, d'autant plus les fenêtres thérapeutiques dans lesquelles le patient doit être pris en charge. Au niveau de la Métropole, l'erreur rapportée à la totalité de la prise en charge est de 6 minutes. A cette échelle, l'erreur semble négligeable et six minutes sur l'ensemble de la prise en charge est une erreur acceptable. Il est intéressant de savoir que les modèles sont très performants à cette échelle car étant donné qu'il s'agit de la zone la plus peuplée, il s'agit également de la zone où il y a le plus grand nombre d'interventions. Cela est notamment confirmé par les données du SDMIS, dans lesquelles, rapporté au nombre total d'interventions par communes, la Métropole représente 70 % des interventions pour suspicion d'AVC. Par ailleurs, la figure 83 montre que pour certaines communes le modèle théorique a tendance à sous-estimer les

temps de trajets, ainsi ce sont autant de minutes gagnées par le patient pour accéder au traitement.

Toujours lorsqu'il s'agit de comparer les modèles théoriques aux données réelles, les coefficients de corrélation sont faibles. Cela signifie que les temps de trajets ne sont pas similaires. Les temps d'accès ne correspondaient pas toujours, cependant la mesure des temps d'accès théoriques a été réalisée et comparée à la minute près. Cette mesure à la minute entraîne forcément une plus grande chance d'erreur d'estimation. Par ailleurs, les données étaient comparées par rapport au centroïde de la commune, car nous ne disposons pas de l'adresse exacte de prise en charge. Pour un temps de trajet mesuré par le SDMIS sur une commune, le temps de trajets théorique calculé pouvait avoir une différence de quelques minutes car finalement le lieu de prise en charge réelle n'était pas situé au centroïde de la commune. La grande dispersion des temps de trajets mesurés sur une même commune confirme cette hypothèse, ainsi que le fait que les aléas de circulation apportent une grande variabilité des temps de trajet. Ainsi, cette faible corrélation doit être relativisée car il est difficile d'avoir une similarité sur de telles comparaisons. Les valeurs de RMCE et des MAPE permettent également de relativiser ces valeurs de  $\rho$ . Les  $\rho$  sont bons pour la comparaison des deux modèles théoriques car il s'agit de comparer des modèles potentiels d'accès, avec moins d'aléas que des données réelles, et calculés pour un point de prise en charge identique, le centroïde de la commune. Afin d'améliorer les coefficients de corrélation entre modèles théoriques et données réelles, une solution aurait peut-être été d'échantillonner les données et de les comparer aux scénarios théoriques correspondant. L'échantillonnage, d'après les données réelles du SDMIS, aurait par exemple pu être le suivant :

- Temps de trajets pour une prise en charge en semaine (lundi au vendredi) : 48 % des interventions du SDMIS (n = 2035)
- Temps de trajets pour une prise en charge le weekend (samedi/dimanche) : 20 % des interventions du SDMIS (n = 827)
- Temps de trajets pour une prise en charge lors de jours avec des conditions météorologiques difficiles (pluie, brouillard, orage, etc.) : 32 % des interventions du SDMIS (n = 1350)

Cependant, tenter de modéliser la réalité est très complexe et difficile. Un échantillonnage des données, qui s'avèrerait très chronophage, ne permettrait pas forcément d'améliorer de

façon significative les résultats, notamment à cause des raisons décrites précédemment pouvant expliquer la performance et la corrélation. Les différences d'erreurs d'estimation étaient assez faibles et satisfaisantes, l'échantillonnage n'était donc pas obligatoire dans ce cas. Un échantillonnage pourrait certainement être réalisé à une plus grande échelle où le risque de variabilité des vitesses de circulation est plus élevé, augmentant ainsi les chances d'erreur d'estimation des temps de trajet.

## 2.2.Des impondérables liés aux aléas routiers : accidentologie, travaux

Lorsque l'on s'intéresse aux résultats de la comparaison des modèles théoriques aux données réelles du SDMIS, les coefficients de Spearman sont compris autour de zéro. Cela ne signifie pas qu'aucune corrélation existe, mais que cette dernière est complexe. Ainsi, modéliser à la minute près des temps de trajets pour qu'ils correspondent aux données réelles impliquent de prendre en compte d'autres variables, ou du moins d'insérer des nuances dans les scénarios de circulation du trafic.

Les principales variables pouvant être prises en compte sont liées aux conditions de circulation et au type de véhicule utilisé pour prendre en charge le patient. Les données du SDMIS mesurent le caractère aléatoire des conditions de circulation. Des changements peuvent être apportés aux différents scénarios en prenant en compte les zones accidentogènes par exemple, les zones où la circulation est difficile en fonction des heures de la journée. Par ailleurs, les zones de ralentissement liées à la présence de feux tricolores, stop ou ronds-points pourraient également être intégrées afin de les modéliser dans les mesures théoriques. Cependant, un certain nombre d'aléas ne pourront jamais être pris en compte dans des modèles théoriques : les incidents tels que des accidents ou des zones de travaux. En effet, il existe une grande dispersion des temps de trajets mesurés par le SDMIS pour accéder à une même commune. Cette variation peut s'expliquer par la fluctuation des conditions de circulation tout au long d'un trajet et d'un moment à l'autre de la journée, de la semaine, du mois ou de la saison.

Ainsi, une des améliorations les plus pertinentes et facilement modélisable serait de représenter le déplacement d'un véhicule VSAV. A partir des données du SDMIS, la vitesse moyenne de déplacement d'un VSAV pourrait être estimée. De ce fait, nous disposerions d'un

scenario pour une prise en charge en urgence par un SMUR ou par un VSAV. Comme cela a été présenté dans le premier travail de ce manuscrit permettant de mesurer l'accès au traitement, ces scenarios permettraient d'optimiser encore plus la prise de décision au moment de choisir le mode de prise en charge, en fonction de la localisation du patient, de la localisation suspectée de l'occlusion cérébrale, de l'état de santé du patient et de la structure de soins spécialisée la plus proche.

Ces différents constats confirment les difficultés inhérentes à la modélisation des temps de trajets afin qu'ils soient semblables à des données réelles. La mesure de l'accessibilité ne peut être que potentielle. En effet, peu importe le nombre de variables prises en compte, il existera toujours une part d'impondérable lié aux aléas de circulation. Toutefois, la comparaison de données réelles à des temps de trajets théoriques permet de savoir si les modèles théoriques sont plus ou moins éloignés de la réalité et ainsi de proposer des pistes d'amélioration mais également de relativiser les résultats.

### 2.3. Validation des modèles théoriques sur un volume de données réelles plus important

Le modèle théorique développé à partir de *BD Carto* est une très bonne alternative à un modèle payant car il joue à quasiment à jeu égal d'après les coefficients de Spearman et les indicateurs de performance. Par contre, il est très chronophage à mettre en place, notamment pour assigner une vitesse à chacun des tronçons et optimiser la base afin de supprimer tous les tronçons représentés mais inutilisables pour un déplacement par véhicule motorisé, qui plus est à un transport médical. Le modèle payant *Multinet TomTom* a l'avantage d'être clé en main. Les données sont disponibles et livrées à une plus grande échelle, celle d'une région. De plus, la base de données intègre un historique de trafic, permettant de calculer des temps de trajets à des jours et des heures précises, ainsi que différents modes de transport : vélo, piéton, bus par exemple. Toutefois, aucun de ces modes de transport n'est utilisé dans le cadre de ces études sur la prise en charge des patients victimes d'un AVC. La limite principale à l'utilisation de cette base de données *Multinet* est bien évidemment son coup financier. Les deux bases de données sont finalement équivalentes, permettant de valider le développement de différents scenarios afin de représenter aux mieux les conditions de

circulation. En définitif, le choix sur l'utilisation de l'une ou de l'autre relève finalement du temps dont nous disposons et des moyens financiers.

Ainsi, peu importe le choix de la base de données théorique, elles semblent quasiment identiques en termes d'estimation des temps de trajet quand on les compare aux données réelles du SDMIS. Nous avons essayé de comprendre dans le paragraphe précédent les raisons pouvant expliquer les erreurs d'estimation des modèles théoriques et comment améliorer ces derniers. Des limites existent également par rapport de la base de données du SDMIS. En effet, comme cela a été dit précédemment, les erreurs d'estimation s'expliquent par la variabilité des temps de trajet au sein d'une même commune. Cette variabilité peut s'expliquer par les conditions de circulation auxquelles le SDMIS est dépendant. L'aléa qui résulte de ces conditions est nettement visible dans les données. Ainsi, pour une même commune, des temps trajets semblent extrêmement élevés. Par exemple, pour les patients pris en charge dans la commune d'Oulins (sud de Lyon, dans la Métropole), le temps médian était de neuf minutes. Pour autant le temps minimum était de quatre minutes alors que le temps maximum mesuré était de 23 minutes. De la même façon, la commune de Rillieux-la-Pape (nord de Lyon, dans le Métropole) le temps minimum de trajet était de trois minutes, sept minutes de temps médian et 25 minutes pour le temps maximum pour rejoindre la commune. Les incidents au sein du trafic paraissent être l'explication la plus probable à ces écarts de mesure. Cependant, cette variabilité peut également avoir une explication propre à l'organisation du SDMIS. En dehors des zones denses fortement urbanisées, les pompiers sont bénévoles et ne sont pas postés à la caserne. Les temps de trajets analysés dans cette étude correspondent au temps entre le moment où le véhicule démarre de la caserne et le moment où il arrive sur les lieux. Les valeurs anormalement élevées peuvent peut-être s'expliquer par le temps qu'il faut à certains pompiers pour rejoindre la caserne. Durant ce laps de temps, le véhicule peut être démarré, la mesure commence alors, mais le véhicule reste stationnaire. Dans tous les cas, un délai peut exister entre le début de la mesure et la mise en mouvement effective du véhicule. Ce délai pouvant être causé par le temps qu'un pompier met à rejoindre la caserne ou le simple décalage entre mise en route du véhicule et départ effectif de la caserne une fois que l'équipe à bord du véhicule est opérationnelle et au complet. Il est très complexe lorsqu'il s'agit de travailler sur des données réelles de disposer de données parfaitement justes,

d'autant plus lorsque l'objectif de l'étude est de comparer des valeurs précises de temps de déplacement.

De ce fait, toutes ces limites vont dans le sens d'une validation des modèles théoriques sur un plus grand échantillon de données. Malgré 2 886 interventions analysées sur deux années, la représentativité de l'échantillon est remise en question. Certaines villes comportent des écarts importants et pour lesquelles seules des suppositions peuvent être données afin d'expliquer cette variabilité. Ces villes sont principalement urbaines, situées dans la Métropole, un plus grand échantillon permettrait de confirmer les suppositions. Ainsi, il serait plus aisé de savoir si ces valeurs anormalement élevées sont une hérésie ou si en pratique ces valeurs sont courantes et donc le reflet de la réalité de la prise en charge. Par ailleurs, dans le cas de communes rurales ou hors de la Métropole tout du moins, il est également essentiel de disposer de plus de données. En effet, parmi les 295 communes (et arrondissements) du Rhône, 57 communes ne disposaient d'aucunes données, et une seule prise en charge avait été effectuée pour 48 communes. Ces 105 communes, soit un peu plus d'un tiers des communes du département, étaient toutes, à l'exception de deux, situées en dehors de la Métropole (Figure 85). Ces communes doivent disposer de plus de données. Sans données, le modèle peut être validé mais uniquement sur une certaine partie du territoire. Il est important de disposer de données pour la totalité du Rhône dans le but de savoir si les modèles théoriques sont fiables sur l'ensemble d'un territoire avec une topographie, une démographie et des conditions de circulations différentes et complexes.

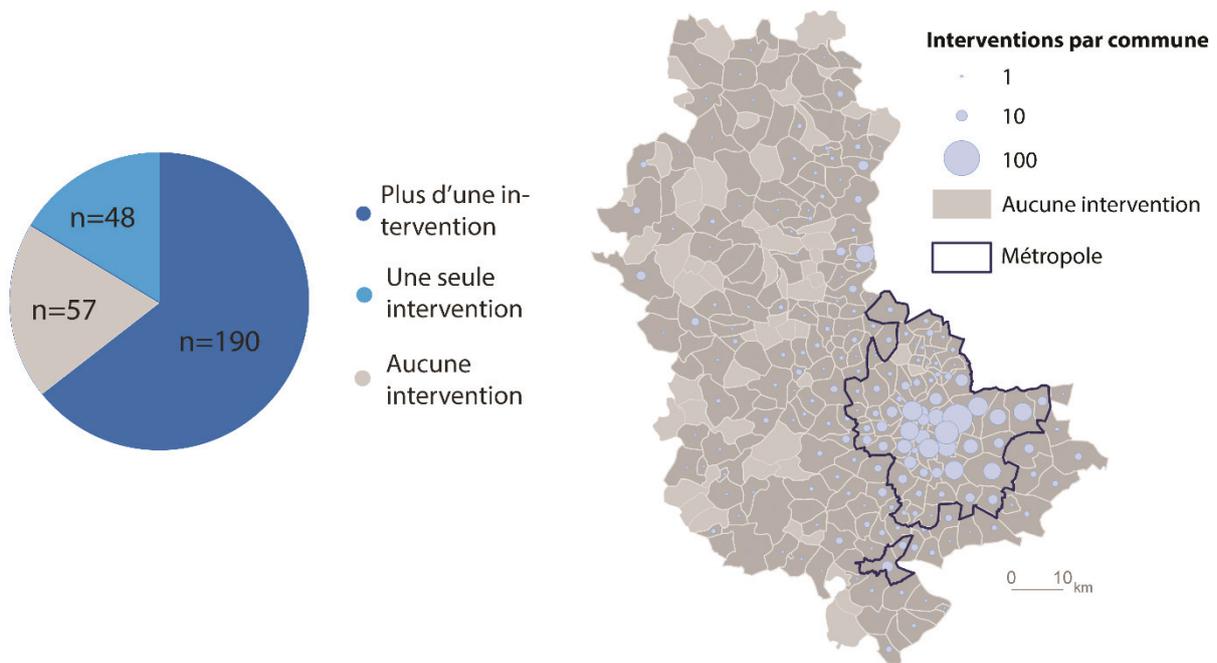


Figure 85 : Nombre d'interventions du SDMIS par commune entre 2015 et 2016 (source : SDMIS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Il semble correct d'envisager de travailler sur un échantillon de données sur cinq ans, soit environ une prévision de 7000 interventions du SDMIS à traiter, voire plus. En effet, les données traitées dans cette étude datent de 2015 et 2016, le volume de recours pour secours à la personne ne cessant d'augmenter chaque année pour le SDMIS. Pour les années 2017, 2018 et 2019 par exemple, le volume de patient pris en charge pour suspicion d'AVC risque d'être plus important. Un tel volume de données est l'assurance d'une représentativité des données et donc d'une validation fiable des modèles théoriques, permettant si nécessaire des ajustements pertinents de ces derniers.



## Résumé

L'accessibilité peut être de natures différentes : sociale, culturelle, économique, mentale, etc. Cependant, « la distance physique, exprimée en kilomètres ou mieux encore en temps de trajet, demeure la condition principale de l'accessibilité et d'une bonne desserte » (20). La notion d'accessibilité a été largement théorisée, permettant de confirmer qu'il existe bien une différence entre accès réel et accès potentiel, ou théorique. Ainsi, quand il s'agit de parler d'accessibilité spatiale, c'est « le rapport de déplacement (distance ou temps) entre l'emplacement du patient et les services de soins » (108) qui est étudié. L'accès aux soins est donc un bon marqueur pour évaluer l'état de santé potentiel d'une population donnée.

Dans le cas de la prise en charge d'un AVC, plus vite le patient est traité et plus il réduit son risque de séquelles. Le temps d'accès du patient au traitement, en fonction de son lieu de prise en charge, est donc essentiel et informe notamment le médecin régulateur et le neurologue lors du choix d'orientation du patient vers l'établissement apte à traiter. Afin de mesurer l'accès du patient au traitement, deux études ont été mises en place. Pour chacune, c'est le trajet jusqu'à la plus proche structure qui a été utilisé comme méthode de mesure de l'accès. L'originalité de la première étude réside dans la temporalité de l'accessibilité mesurée. En effet, la mesure de l'accès modélisée prend en compte le choix de la stratégie thérapeutique (*Mothership* ou *Drip and Ship*), du mode de transport (SMUR ou VSAV), des conditions de circulation (4 scénarios), ainsi que la complexité de la phase préhospitalière : régulation, prise en charge du patient sur les lieux et différents trajets des modes de prise en charge. La mesure de l'accessibilité présentée peut ainsi être considérée comme globale, c'est-à-dire depuis l'appel du patient jusqu'à son admission en UNV de recours pour thrombectomie, dans le cas d'une éligibilité. Cette méthodologie innovante a pour but de proposer un outil d'aide à la décision efficace et complémentaire des préexistants pour le médecin régulateur, mais également pour les décideurs, pour mieux connaître les zones à risque de retard de prise en charge et donc à perte de chance. La seconde étude porte sur la validation et l'évaluation de la performance du modèle théorique de mesure des temps d'accès développé pour la première étude. La corrélation des bases de données a été analysée à l'aide du coefficient de Spearman et la performance évaluée grâce au MCE, RMCE et MAPE. L'objectif est d'évaluer l'efficacité d'estimation des temps de trajets de ce modèle théorique, selon ses différents scénarios, par rapport à une version professionnelle théorique commerciale (*Multinet TomTom*) et par rapport à des temps de trajets mesurés lors de prises en charge réelles de patients pour suspicion d'AVC par le SDMIS.

Pour la première étude, peu importe le scénario et la stratégie de traitement, l'accessibilité et la desserte sont meilleures pour le SDMIS que pour le SAMU. La plus forte densité de casernes explique ce résultat. Dans le cas d'une stratégie *Mothership*, le SDMIS permet au patient d'atteindre environ 20 minutes plus vite l'UNV de recours que le SAMU en temps médians, et entre 20 et 30 minutes en moyenne. Ces différences, en faveur d'un transport par le SDMIS, sont semblables en *Drip and Ship*. D'un point de vue purement horaire, quelques minutes distinguent les stratégies thérapeutiques *Drip and Ship* et *Mothership*. Cependant, globalement, à temps d'accès égal, la proportion de population desservie est plus faible en *Drip and Ship*. En *Mothership*, la totalité de la population du département est desservie en 283 minutes (4h43) par le SAMU, contre 243 (4h03) minutes par le SDMIS pour le scénario 3 (diminution de 20 km/h par rapport aux limitations). En moyenne la différence d'accès est donc de 40 minutes, en faveur du SDMIS. En moins de 3h48 par exemple, les proportions de population pouvant accéder à la thrombectomie en SAMU sont entre 10 et 30 % inférieures en *Drip and Ship*. La stratégie *Drip and Ship* a donc pour conséquence d'allonger les temps d'accès à la thrombectomie pour une plus grande proportion de la population du Rhône. Cependant, il est intéressant de noter que les différences entre prise en charge par le SDMIS ou par le SAMU sont moins marquées dans la Métropole, peu importe la stratégie thérapeutique ou le scénario.

La seconde étude a permis de comparer les bases de données routières pour évaluer leur performance. Ces comparaisons ont été réalisées selon deux échelles : la Métropole (ex Grand Lyon) et le Rhône. Dans un premier temps, le graphe routier développé pour la première étude a été comparé à la base commerciale *Multinet TomTom*. Au niveau départemental, les coefficients de corrélation ( $\rho$ ) sont élevés, marqueurs d'une similarité entre les différents modèles théoriques. Le RMCE fournit une erreur d'estimation d'environ 1,5 minute de moyen, tandis que le MAPE est de l'ordre de 25 % d'erreur pour les scénarios 1,2 et 3 et 47 % pour le scénario 4. Au niveau de la Métropole, les  $\rho$  restent élevés. Les erreurs d'estimations sont similaires et toujours faibles, de l'ordre de 1,5 minute ( $\pm 0,01$ ), sans grande différence entre les scénarios. Le pourcentage moyen d'erreur est aux alentours de 30 %, tous scénarios confondus. Les  $\rho$  plus faibles au niveau de la Métropole sont notamment expliqués par une plus forte hétérogénéité du trafic dû à la morphologie de l'aire d'étude. Lorsque les bases de données théoriques sont comparées aux temps de trajets réels mesurés par le SDMIS, les  $\rho$  sont faibles, indépendamment de l'échelle d'analyse, autour de zéro. La similarité entre les échantillons est donc très faible, cependant, les indicateurs de performance sont corrects. A l'échelle départementale, les RMCE indiquent une différence d'erreur d'estimation moyenne de 5,7 minutes. Les pourcentages d'erreur (MAPE)

étaient de l'ordre de 57 % pour les temps minimums mesurés, mais plus faibles pour les temps médians, 26 %. A l'échelle de la Métropole, les indicateurs de performance sont meilleurs en termes de différence d'erreur d'estimation (environ 3 minutes) mais similaires pour le pourcentage d'erreur absolue.

La première étude permet d'améliorer la connaissance des décideurs sur les populations à risque de retard. Cependant, sans une prévention efficace pour une meilleure reconnaissance des symptômes, les temps d'accès à la thrombectomie sont rallongés, impliquant une perte de chance pour le patient. Les dernières campagnes de prévention ont eu peu d'effet sur l'évolution des délais préhospitaliers depuis l'apparition des symptômes (73). Les délais restent élevés, limitant l'effet positif du traitement. Sans une sensibilisation effective et efficace de la population afin de réduire les délais symptômes-appel au 15, les études qui pourront être mises en place afin notamment d'améliorer et rationaliser l'accès des équipes médicales et de secours n'auront qu'un impact limité. En outre, cette étude a une implication pratique du point de vue de l'émergence de disparités territoriales et de la qualification de zones à risque de retard de prise en charge. Ces zones sont soumises à un risque plus élevé de prolongement des temps d'accès aux soins. Il s'agissait de développer un outil d'aide à la décision efficace permettant de fournir une équité d'accès. Grâce au plan national AVC 2010-2014, 144 UNV de proximité sont aujourd'hui présentes en France, dont 39 UNV de recours. L'accès à la thrombolyse est ainsi relativement bon, notamment dans le Rhône. Cependant, notre étude soulève la question du mauvais accès à la thrombectomie et de l'implantation d'une UNV de recours à Villefranche-sur-Saône. Selon les modèles de calculs présentés, cette implantation permettrait de gagner en moyenne, à l'admission, 30 minutes avec transport par le SDMIS et 50 minutes par le SAMU. Quand on sait que chaque minute compte, le gain est non négligeable. Par ailleurs, cette étude présentait également certaines limites : la finesse de la modélisation (impacteurs de trajets), la base de données routières dont il faut vérifier la performance, certains horaires de la prise en charge indisponibles pour les intégrer au modèle, ainsi que la non prise en compte de la disponibilité de la ressource.

La comparaison des bases de données routières théoriques nous a permis de vérifier que le modèle développé pour la première étude s'avère être un outil de calcul des temps de trajets fiable et performant, par rapport à un modèle commercial. La comparaison des modèles théoriques aux données du SDMIS fournit des RMCE acceptables. En effet, dans le cas d'un AVC, il s'agit d'organiser et de réfléchir en termes de prise en charge, c'est-à-dire en intégrant les

différentes étapes de cette dernière : la régulation, les temps de transport, le temps passé sur les lieux de survenue, les temps d'admission, d'accès à l'imagerie et d'accès au traitement. Une erreur d'estimation de quasiment 6 minutes, à l'échelle départementale, et 3 minutes uniquement dans la Métropole, pour un temps de trajet revient à une erreur maximale respective de 12 et 6 minutes sur la totalité des temps de transport de la prise en charge. Au niveau de la Métropole notamment, une erreur de 6 minutes est très acceptable, d'autant plus qu'il s'agit de la zone la plus peuplée et dans laquelle il y a le plus grand nombre d'interventions (70% pour le SDMIS). La variabilité entre modèles théoriques et données mesurées peut notamment s'expliquer par les aléas routiers qui ne peuvent malheureusement pas être pris en compte dans un modèle théorique. Le modèle théorique peut toutefois intégrer des variations de vitesses sur des zones identifiées comme étant accidentogènes ou congestionnées. Pour affiner un peu plus le modèle théorique, une comparaison serait souhaitable sur un volume de données du SDMIS plus important (7000 contre 2886 pour l'étude).

Comme nous l'avons déjà vu, l'AVC est une pathologie avec des enjeux importants au sein de notre société. La complexité des mécanismes qui entrent en jeu lors de la survenue d'un AVC implique une analyse de la pathologie multi-échelle : individuelle et territoriale. Notre approche s'intéresse plus particulièrement à l'analyse territoriale de caractérisation d'une maladie. Lorsque, comme nous, l'on s'intéresse à la phase aiguë de l'AVC, les questions sont les suivantes : comment permettre au patient d'accéder le plus rapidement possible au traitement ? Où prendre en charge le patient ? Pourquoi faut-il le prendre en charge à cet endroit ?

La survenue de l'AVC a été déjà abordée en menant une analyse sur le lieu potentiel de survenue, et sur le temps théorique nécessaire depuis ce lieu pour accéder à un traitement adapté. Cette première approche répondait donc à la question sur l'optimisation de l'accès au traitement, mais également, en partie, pour savoir où prendre en charge le patient. Il s'agit maintenant de compléter la réponse à cette question en identifiant les potentielles zones où plus de patients sont à prendre en charge. Si les zones où il y a une surreprésentation de patients sont également les zones où les temps d'accès ont été identifiés comme longs, cela augmente un peu plus la probabilité de pertes de chance. Identifier ces zones est en premier lieu primordial pour cibler les besoins en termes d'offre de soins (notamment pour les vecteurs de prise en charge et les structures pouvant accueillir les patients).

Par ailleurs, identifier des zones spatialement différentes est également essentiel afin de répondre à la question « Pourquoi faut-il prendre en charge les patients à cet endroit ? ». Autrement dit, quels sont les facteurs territoriaux pouvant expliquer une incidence élevée en certains endroits ? La réponse à cette question va au-delà de la phase préhospitalière pour être plutôt un outil de prévention. En effet, l'identification de facteurs territoriaux permettant d'établir un profil de population à risque pourrait permettre une amélioration des actions de prévention en ciblant les populations les plus sensibles. La partie qui suit a pour objectif de dresser un tableau des variables de la littérature pouvant expliquer les inégalités géographiques à l'origine des inégalités sociales de santé et identifier quels facteurs sont précisément explicatifs du risque de survenue dans notre territoire. Cette étude sera complétée par l'analyse d'une série chronologique d'AVC, dans le but de comprendre la sur- incidence d'AVC dans sa globalité. Identifier les zones spatiales et temporelles de survenue contribue à adapter la prise en charge et ainsi améliorer l'accès au traitement.



Partie 3. L'accident vasculaire cérébral :  
existe-t-il des logiques de répartition  
spatio-temporelles ?



# Chapitre 1. Incidence spatiale des AVC en région Rhône-Alpes : distribution et facteurs explicatifs

## 1. Caractériser la répartition spatiale des AVC

La littérature exposant l'existence de liens entre AVC et facteurs de risques (HTA, diabète, surpoids, tabagisme, etc.) est très complète (161,162). Cependant, l'existence de phénomènes spatiaux de survenue d'un AVC est moins documentée. Le cas le plus connu d'analyse spatiale significative de survenue d'AVC est américain. L'étude de Lanska (163) a ainsi mesuré des taux de surmortalité disproportionnellement hauts dans huit régions du sud-est des Etats-Unis, appelée *Stroke Belt*. Les études portant sur une méthode statistique d'analyse spatiale ont majoritairement été menées dans le cadre de l'analyse de la répartition d'autres pathologies (164–167), mais peu portent sur les AVC (168,169). En France, aucune étude à notre connaissance n'a utilisé cette approche pour caractériser la répartition spatiale des AVC.

### 1.1. Les bases de données utilisées

#### 1.1.1. STROKE 69

##### 1.1.1.1. Cohorte des AVC et AIT du Rhône

La cohorte STROKE 69 a inclus tous les patients consécutifs âgés de plus de 18 ans, ayant été admis pour suspicion d'AVC ou AIT avec début des symptômes inférieurs à 24 heures. Les patients inclus avaient été pris en charge dans l'un des services d'urgence, UNV de proximité ou UNV de recours du Rhône (Figure 86). La période d'inclusion a commencé en novembre 2015 pour se terminer en fin décembre 2016. Au total 3442 patients ont été inclus sur la période. L'étude STROKE 69 a été financée par le Ministère de la Santé. Il s'agissait d'une étude non interventionnelle, les patients ont été informés de l'étude et étaient libres de refuser de participer. Elle a été approuvée par le comité d'éthique et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Par ailleurs, un protocole présentant les résultats attendus et les variables mesurées a été rédigé avant le début de l'analyse et du traitement des données : <http://www.clinicaltrials.gov>. Numéro d'identifiant : NCT02596607.

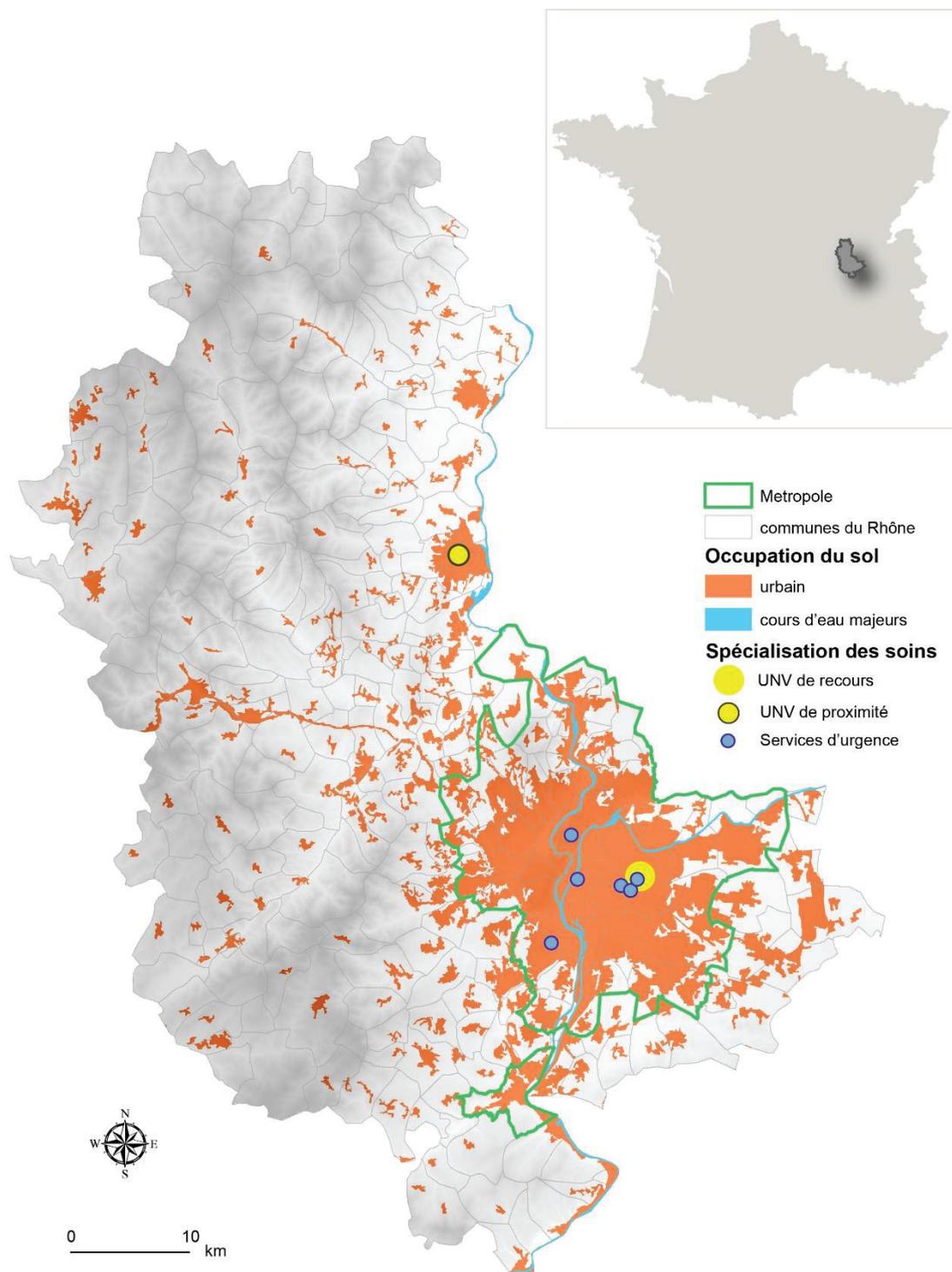


Figure 86 : Organisation de la prise en charge de l'AVC dans le Rhône en fonction des services ayant inclus des patients de la cohorte STROKE 69 (source : IGN, CORINE Land Cover, ARS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Cette étude a été mise en place avec pour objectif d'évaluer l'impact de la précédente campagne de sensibilisation sur les symptômes et les risques de survenue de l'AVC, ainsi que des études portant sur l'organisation des soins et la formation des secouristes et soignants lors de la prise en charge des AVC à la phase aigüe.

Le CRF de STROKE 69 est très complet. Plusieurs sections structurent le document et permettent de récupérer des données multidimensionnelles pour chaque patient portant sur :

- Données personnelles notamment d'identification : sexe, âge, adresse, etc.
- Antécédents médicaux : facteurs de risque
- Horaires et variables cliniques lors des différentes phases de la prise en charge :
  - Prise en charge par le SAMU
  - Prise en charge aux urgences
  - Prise en charge en imagerie
  - Prise en charge en neurologie ou réanimation
  - Post-hospitalisation
- Ordonnance de sortie : évaluation de l'observance thérapeutique
- Suivi à 3 et 12 mois : évaluation de la récupération

Au niveau des données personnelles notamment, les informations recueillies sont extrêmement utiles (Annexe 10) dans le cadre d'études en géographie de la santé. Outre l'âge et le sexe, le niveau d'étude a été recueilli (sans diplôme, CAP/BEP, Bac à Bac +2, Bac +3 à Bac +4, Bac +5 et plus) ainsi que le statut professionnel (en activité ou retraité) et les adresse de résidence et de survenue des symptômes précises. Ainsi, chacun des patients peut être localisé selon son adresse précise : numéro et nom de rue, ville et code postal. Il en est de même pour l'adresse de survenue. Dans 82 % des cas, cette adresse de survenue était identique à l'adresse de résidence.

#### 1.1.1.2. Description des patients de la cohorte inclus dans l'étude

L'incidence d'AVC a été analysée spatialement à l'aide de l'adresse de résidence des patients. En effet, analyser la répartition spatiale des AVC a pour but à termes de trouver les causes d'une possible surexpression d'AVC. Les critères prédisposant à un risque de survenue

d'AVC peuvent en partie être liés au lieu de vie du patient, fréquenté quotidiennement. Un certain nombre d'études ont montré que le risque de survenue était lié à l'environnement quotidien (170–174). Par ailleurs, comme cela a été dit précédemment, 82 % des lieux de survenue étaient identiques au lieu de résidence (n=2658). Les facteurs de risque étant équivalents, tous les patients avec un diagnostic confirmé d'AVC ischémique, hémorragique ou AIT ont été inclus (n=2694) (Figure 87).

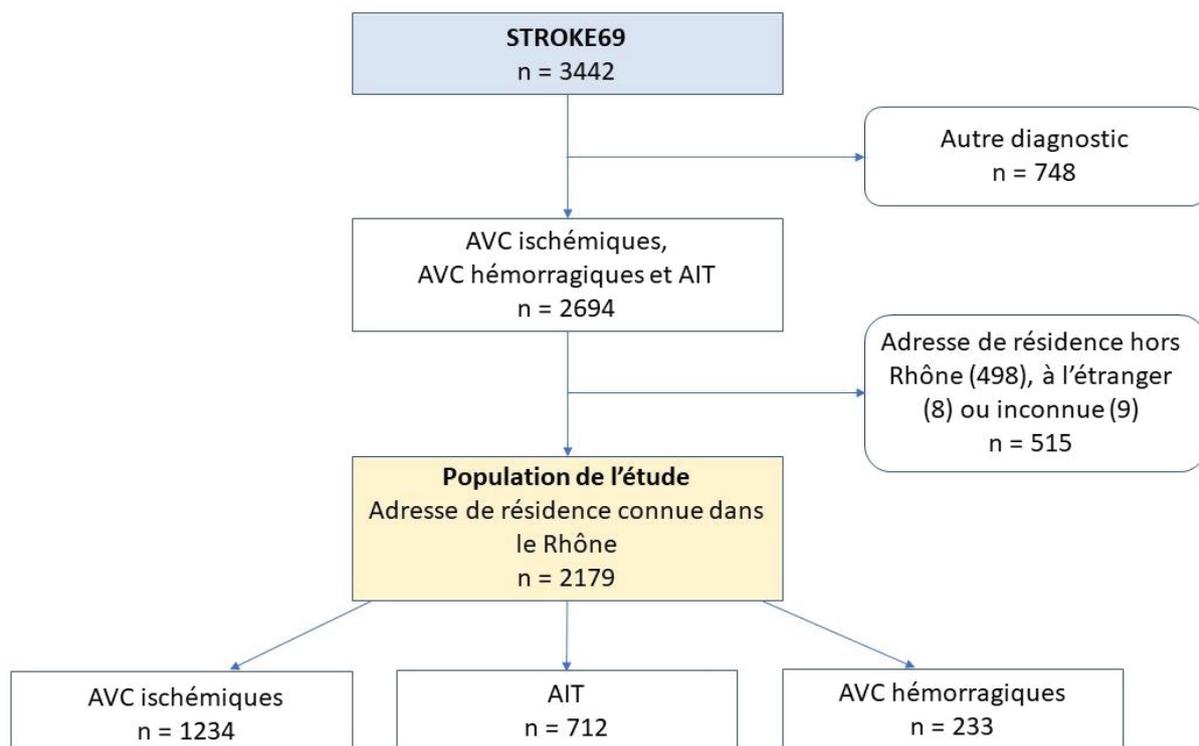


Figure 87 : Organigramme des patients de STROKE 69 sélectionnés pour l'étude de la répartition spatiale des AVC (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Au total, une fois les données non exploitables et inappropriées supprimées, l'étude comportait 2179 cas à analyser spatialement (Figure 88). Cependant, le processus clinique étant différent pour les AVC ischémiques et AIT par rapport aux AVC hémorragiques, une analyse en sous-groupe a été réalisée sur les seuls AVC ischémiques et AIT (n=1946).

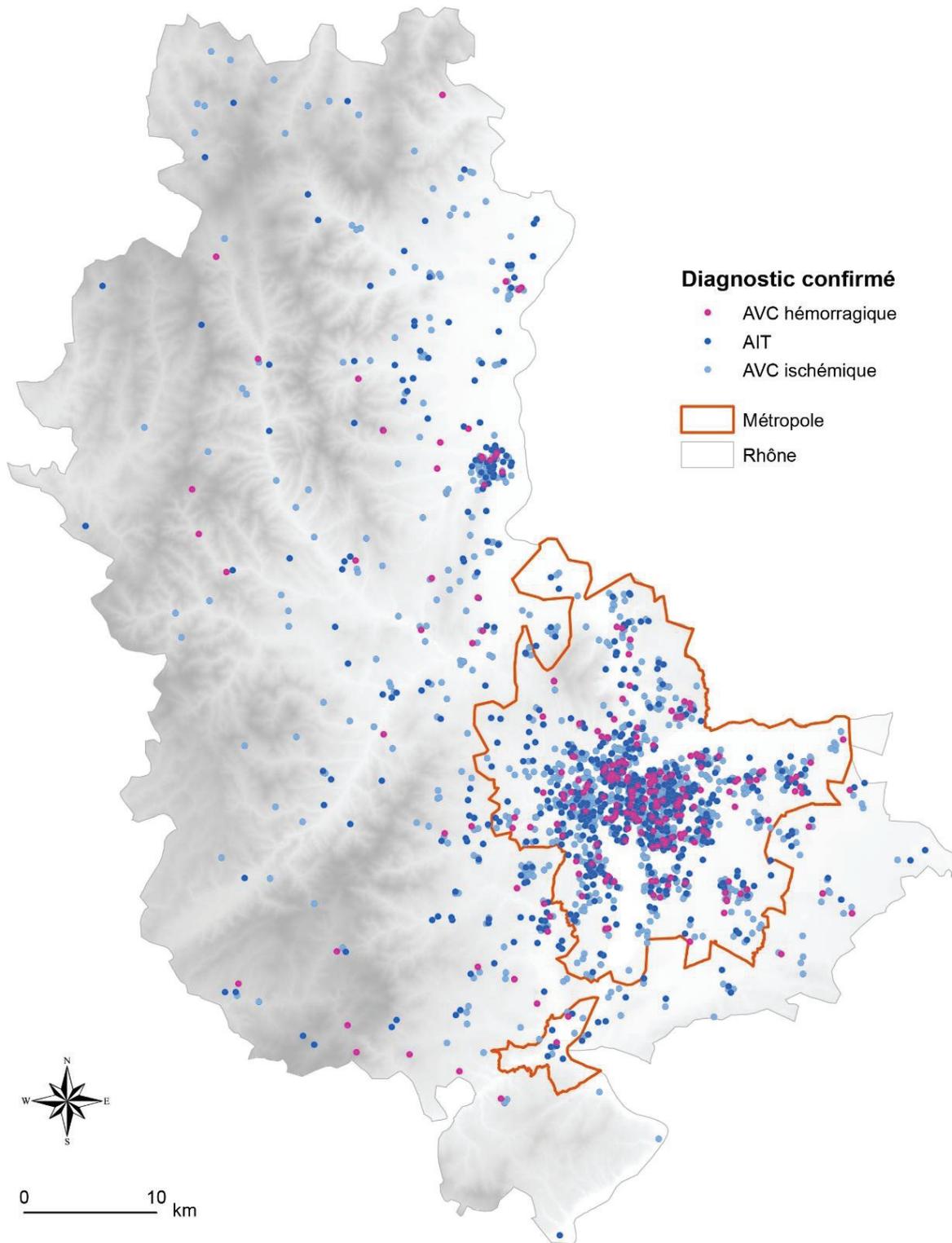


Figure 88 : Répartition spatiale des patients de STROKE 69 en fonction du diagnostic (source : IGN, STROKE 69 ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 1.1.2. RESUVal

#### 1.1.2.1. Registre des AVC thrombolysés

RESUVal est le premier réseau des urgences mis en place par l'ARS Rhône-Alpes en 2010. Parmi ses fonctions, RESUVal assure le recrutement de patients au sein de différents registres, dont un registre des AVC thrombolysés. Le réseau a pour objectif de fédérer des médecins et neurologues autour de recommandations pour optimiser la prise en charge et promouvoir un accès universel au traitement peu importe le lieu de la prise en charge. L'aire de recrutement de RESUVal englobe 40 services d'urgences et six UNV, dont une UNV de recours à Lyon (Figure 89). Les patients ayant un AVC ischémique éligible à la thrombolyse sont inclus de façon prospective dans le registre. Le registre a été approuvé par la CNIL. Les données sont collectées dans un CRF standardisé (Annexe 8). Les données collectées sont relatives aux caractéristiques d'identification du patient (sexe, âge, comme de survenue des symptômes, UNV de prise en charge, etc.), à la prise en charge intra-hospitalière, à l'imagerie, aux décisions thérapeutiques, aux horaires de prise en charge, aux complications post-traitement ainsi qu'au suivi à 3 mois du patient (175).

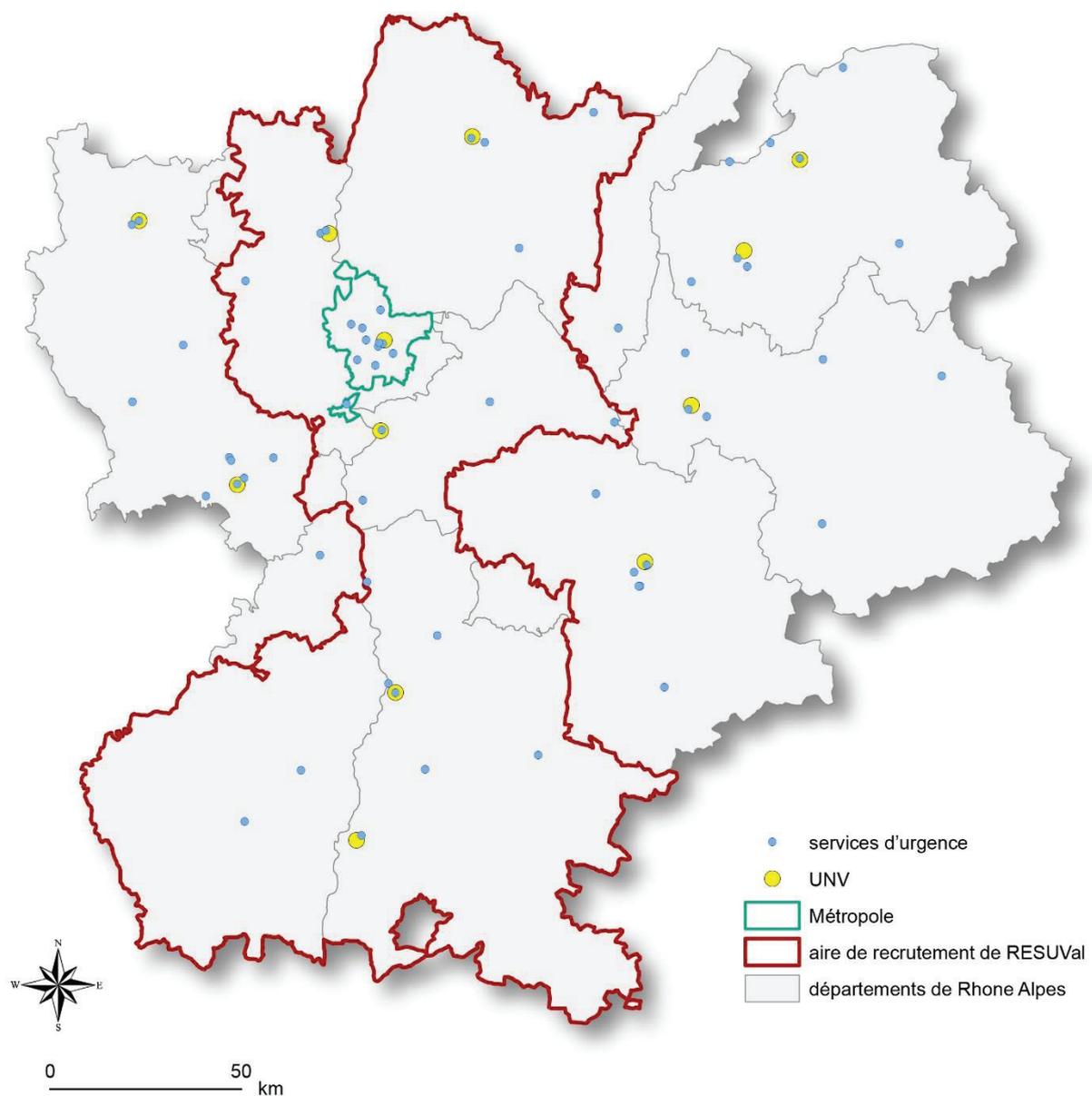


Figure 89 : Organisation de la prise en charge de l'AVC dans l'aire de recrutement de RESUVal en fonction des structures de soins (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

#### 1.1.2.2. Patients sélectionnés pour l'étude

Les données permettant de localiser spatialement le patient ne permettent pas de savoir si le lieu de prise en charge (le lieu de survenue) est le lieu de résidence du patient. Cependant, dans la très grande majorité des cas, lieu de survenue et lieu de résidence sont identiques. Ne disposant pas de l'adresse exacte de survenue, mais uniquement de la commune de survenue, les patients sont localisés selon le centroïde de la commune (Figure 90).

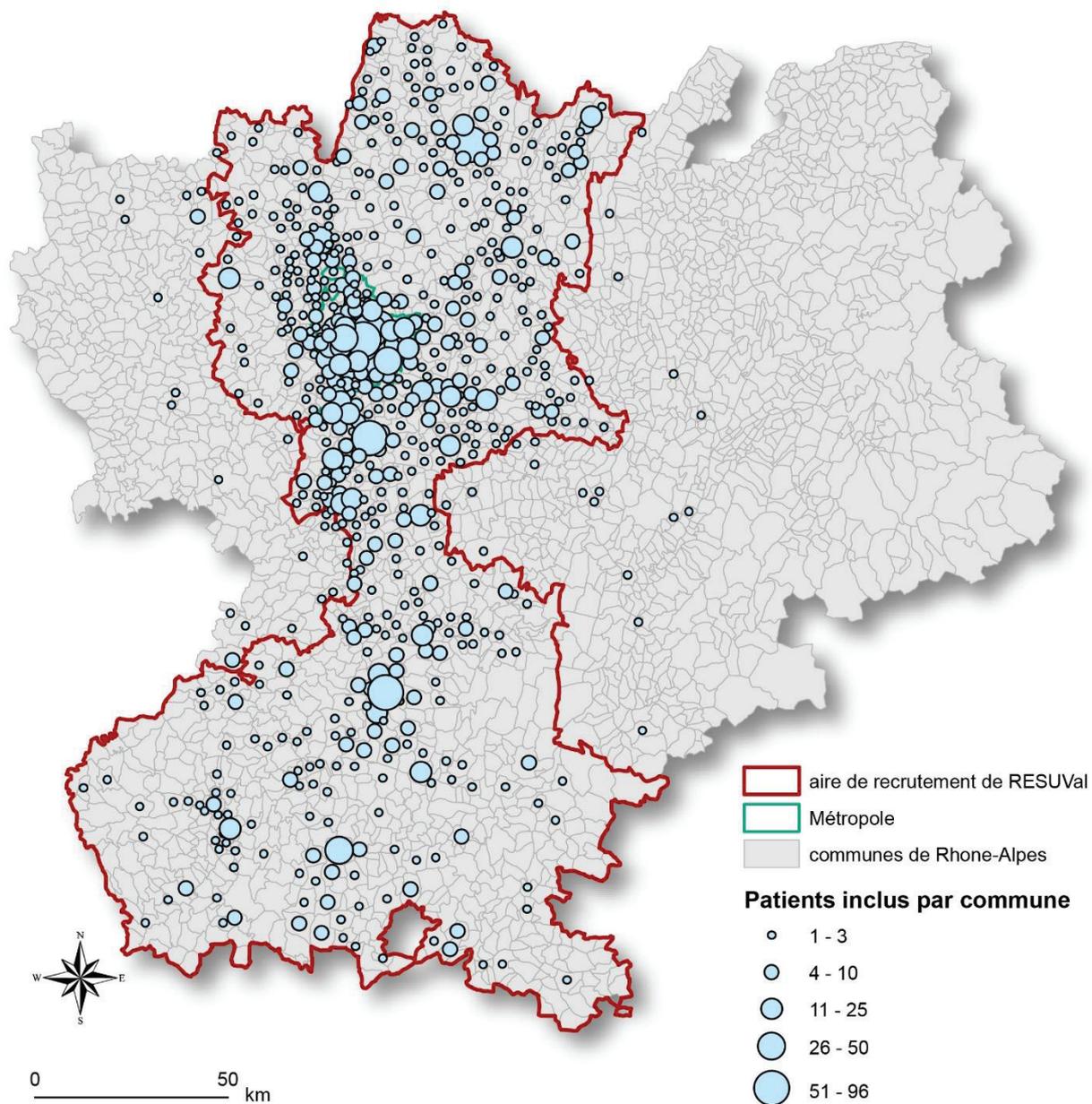


Figure 90 : Répartition spatiale (proportion par commune) des patients du registre des AVC thrombolysés de RESUVal (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Au total, 2790 patients ont été inclus dans le registre entre octobre 2010 et décembre 2016. Ces patients étaient éligibles à la thrombolyse et/ou thrombectomie. Parmi eux, 2657 disposaient d'une commune de prise en charge correctement renseignée et exploitable (Figure 90). La majorité des patients ayant été traités dans l'un des services d'urgence ou dans l'une des UNV de RESUVal provenaient de l'aire de RESUVal. Seulement 56 patients n'avaient pas été pris en charge dans l'aire de RESUVal mais provenaient tout de même de zones limitrophes, toutes situées dans des départements de Rhône-Alpes.

Afin de mieux visualiser les communes de prise en charge et les trajectoires des patients jusqu'à l'UNV, les patients ont été représentés en fonction de leur UNV de prise en charge (Figure 91). Cette carte est une première forme d'analyse de la répartition spatiale des AVC du registre, mais elle permet surtout de visualiser les zones d'influence des UNV. Ainsi, il est facile de se rendre compte que le territoire est relativement bien découpé en fonction des différentes UNV mais que quelques incohérences existent dans la prise en charge. En effet, certains patients ne sont pas forcément admis à l'UNV la plus proche. En outre, les distances les plus élevées, même si elles sont euclidiennes, les plus élevées sont celles parcourues pour rejoindre l'UNV de Lyon. Ce constat est fort logique car cette dernière est la seule UNV de recours du registre RESUVal. La zone d'influence de l'UNV de proximité de Valence et les distances parcourues sont également très importantes. Cela s'explique par l'aire de desserte de cette UNV. En effet, l'UNV de proximité de Montélimar n'est ouverte que depuis octobre 2015, expliquant le faible nombre de patients admis. Avant son ouverture, la couverture spatiale de Valence était très grande, notamment en allant vers le sud des départements de la Drôme et de l'Ardèche. Cette cartographie permet de valider le choix de l'ARS pour l'implantation de la nouvelle UNV de Montélimar.

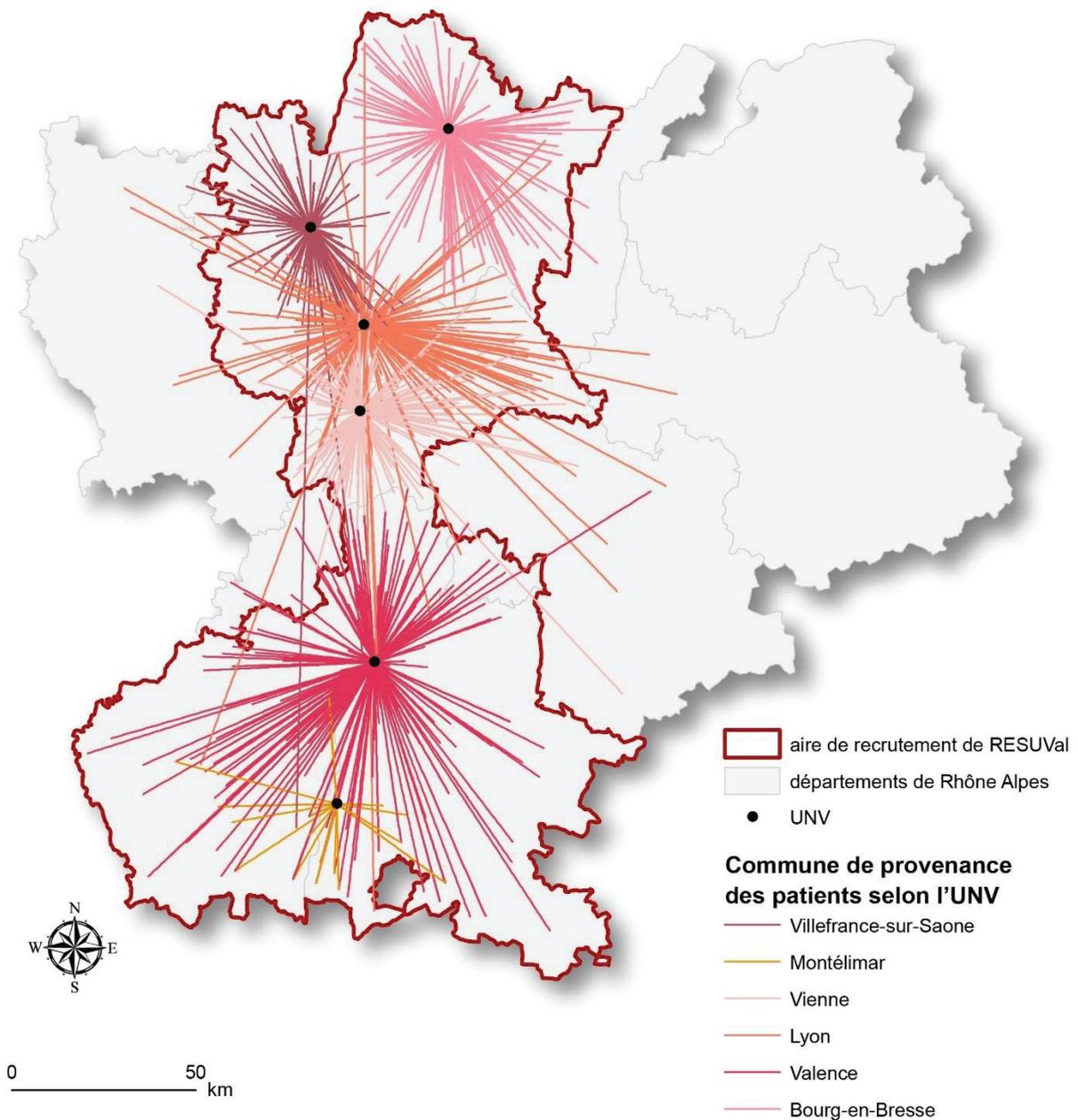


Figure 91 : Répartition spatiale des patients du registre RESUVal en fonction de la commune de prise en charge et de l'UNV d'admission (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 1.2.L'autocorrélation spatiale : analyse des patterns de distribution

Les méthodes statistiques d'analyse d'autocorrélation spatiales ont été choisies afin de caractériser spatialement l'incidence d'AVC. Ces méthodes ont pour objectif de tester la répartition d'une maladie, afin notamment de savoir si elle est spatialement distribuée aléatoirement ou non, mais également de savoir si des zones de sur-incidence existent. Ce type d'analyse est très robuste. L'identification de phénomènes géographiques spécifiques

spatiaux est essentielle pour comprendre les comportements spatiaux d'une maladie (172). Les méthodes d'autocorrélation spatiale sont basées sur des algorithmes "pour déterminer quelles zones sont aberrantes par rapport à leurs voisines et peuvent prendre en compte la distribution sous-jacente de la population étudiée" (159). Les méthodes d'analyse d'autocorrélation spatiale permettent de décrire l'hétérogénéité spatiale afin, ensuite, de comprendre quels mécanismes en sont la cause (176). Un certain nombre de méthodes d'analyse spatiales existent, et peuvent être classées en trois catégories (177–179):

- Les méthodes de détection locale d'agrégats de cas, ou clusters, autour d'une source potentielle identifiée (180)
- Les méthodes de détection globale d'agrégation de cas, sans identification de source potentielle. Les statistiques s'appuient sur les distances entre les cas (le voisinage), le plus souvent (181)
- Les méthodes de détection locale d'agrégats de cas sans identification de source potentielle. Les approches statistiques s'appuient également sur la distance entre les cas ou sur le regroupement de données (176,182).

Dans le cas de l'approche présentée dans ce manuscrit, aucune source potentielle n'est identifiée et l'un des objectifs principaux est dans un premier temps de caractériser le type de répartition spatiale d'AVC.

Les méthodes statistiques présentées ont été calculées sur la totalité des patients des bases de données étudiées (STROKE 69 et RESUVal), mais également en sous-groupes en fonction de l'âge, plus ou moins de 65 ans. Les patients de STROKE 69 ont été localisés selon leur adresse précise, ainsi les analyses ont été réalisées à l'échelle administrative de l'IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique). Le fait de disposer de l'adresse exacte de survenue des symptômes a permis de sélectionner une échelle fine d'analyse spatiale de la répartition. L'IRIS est l'échelle de référence pour des analyses au niveau infra-communal. Les IRIS ont été développés en 1999 par l'INSEE pour permettre le recensement de la population. La France compte 16 100 IRIS, dont 650 dans les DOM. Le Rhône est découpé en 769 IRIS, dont 185 rien que dans les arrondissements lyonnais. Ils respectent des critères démographiques et géographiques (183) :

- Des contours identifiables sans ambiguïté et stables dans le temps

- Découpage en IRIS des communes de plus de 10 000 habitants et la plupart des communes entre 5 000 et 9 999 habitants.

L'analyse de la distribution spatiale des patients de STROKE 69 a été réalisée à partir de taux standardisés pour 1000 habitants. La standardisation a été faite à partir des données de l'étude de Lecoffre et al (53) portant sur les patients hospitalisés pour AVC en 2014. Ainsi, un taux d'incidence standardisé, de l'anglais *Standardized Incidence Ratio* (SIR) a été calculé pour chaque IRIS du Rhône. La standardisation permet d'éliminer l'effet de l'âge en prenant en compte la structure d'âge de la population. Si un taux est anormalement élevé, il ne sera pas le fait de l'âge (14). Les analyses de distributions spatiales des patients du registre RESUVal ont été faites à l'échelle de la commune, seule information de localisation renseignée dans le CRF. Ne disposant pas de données détaillées sur les AVC thrombolysés, les taux d'incidence n'ont pas été standardisés. La distribution spatiale a été étudiée selon un taux d'incidence pour 1000 habitants.

### 1.2.1. Indices globaux

Une première étape dans la caractérisation de la répartition spatiale des AVC consiste à identifier au niveau global les tendances de distribution : aléatoire, dispersée ou regroupée. Dans un second temps, la distribution est étudiée localement afin notamment d'identifier d'éventuelles zones de surexpression ou sous-expression d'AVC.

#### 1.2.1.1. L'indice de Moran

Les analyses globales de corrélation spatiale sont très nombreuses. En effet, Kulldorff en a listé plus d'une centaine (184). Dans cette étude, deux seront utilisées. Au niveau global, l'indice de Moran (I de Moran), ou statistique de Moran, a été utilisé dans un premier temps pour mesurer l'autocorrélation spatiale (182,185). Le I de Moran indique le niveau de corrélation des données, exprimé entre -1 (aucune corrélation : dispersé) et 1 (corrélation : regroupé). Lorsque la valeur est nulle, la corrélation est aléatoire (182). La statistique de Moran I permet de dire si une autocorrélation spatiale existe mais ne peut pas faire la différence entre l'agrégation de valeurs de haute intensité (points chauds ou *hot-spots*) et de faible intensité (points froids ou *cold-spots*).

Le degré de ressemblance des unités géographiques voisines est évalué grâce à une moyenne pondérée de la ressemblance entre observations. Le I de Moran se calcule selon la formule suivante :

$$I = \frac{n}{S_0} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (x_i - \bar{X})(x_j - \bar{X})}{\sum_{i=1}^n z_i^2}$$

Où  $w_{ij}$  est le poids spatial entre les données  $i$  et  $j$ ,  $z_i$  est l'écart pour  $i$  à sa moyenne ( $x_i - \bar{X}$ ),  $\bar{X}$  est la moyenne de  $X$ ,  $n$  est le nombre total d'observations et  $S_0$  la somme de tous les poids spatiaux :

$$S_0 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}$$

L'indice de Moran dans sa formule de calcul classique ne prend pas en compte l'hétérogénéité de la population mais seulement le nombre de cas ce qui fait qu'une corrélation spatiale significative peut s'expliquer par la proximité de zones fortement peuplées et non pas par un cluster de taux élevés (186). Ainsi le nombre de cas est remplacé par un taux rapporté par rapport à la population (186).

#### 1.2.1.2. Getis Ord general G statistic

L'indice de Moran mesure l'autocorrélation spatiale mais pas le type d'agrégation de valeurs. Ainsi, la statistique générale G de Getis-Ord (185) a été utilisée pour mesurer le degré de regroupement, de 0 (valeurs faibles) à 1 (valeurs élevées). Le Getis-Ord General G représente le niveau de regroupement par rapport aux valeurs moyennes : une valeur positive significative correspond à des grappes de valeurs élevées (*hot-spots*) et une valeur négative significative à une grappe de valeurs faibles (*cold-spots*). La statistique générale G est exprimée de la manière suivante :

$$G = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} x_i x_j}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_i x_j}, \forall j \neq i$$

Où  $x_i$  et  $x_j$  sont les valeurs attributives des observations  $i$  et  $j$ ,  $w_{ij}$  est le poids spatial entre les observations  $i$  et  $j$ .

Selon les valeurs  $p$  et les z-scores, les résultats de ces deux outils de statistiques spatiales sont interprétés comme rejetant ou acceptant l'hypothèse nulle (181). Les z-scores correspondent aux écart-types. L'hypothèse nulle stipule que l'échantillon est aléatoirement distribué. La p-value représente la probabilité que l'hypothèse nulle soit correcte, tout comme le score Z (187).

### 1.2.2. Indices locaux

La deuxième phase d'analyse des logiques de distributions spatiales d'AVC s'appuie sur des outils statistiques à l'échelle locale. Ces tests permettent d'identifier spatialement les zones de surexpression ou sous-expression d'AVC, permettant ainsi de les représenter cartographiquement.

#### 1.2.2.1. LISA

Au niveau local, la déclinaison du I de Moran est appelé LISA pour *Local Indicators of Spatial Association* (182). L'outil LISA permet d'identifier à la fois des clusters d'AVC ayant des caractéristiques de magnitude identique et des points spatiaux aberrants (188). La méthode LISA est utilisée pour déterminer l'emplacement des clusters statistiquement significatifs ayant des valeurs plus élevées (HH) ou plus faibles (LL) ou le taux d'incidence d'AVC à un niveau de signification statistique  $<0,05$ . Ces clusters correspondent à des IRIS ou des communes, selon la base de données étudiée, ayant des taux d'incidence significatifs entourés de communes ou IRIS avec les mêmes caractéristiques spatiales. Le LISA distingue également les zones aberrantes ayant des taux faibles principalement entourées de zones avec des taux élevés (LH), et les zones aberrantes avec des taux élevés entourées principalement de zones des taux de faible intensité (HL).

Le LISA est formulé de la façon suivante :

$$I_i = \frac{x_i - X}{S_i^2} \sum_{j=1, j \neq i}^n w_{ij} (x_j - X)$$

Où  $x_i$  est la valeur attributive de l'observation  $i$ ,  $X$  est la moyenne de l'attribut correspondant,  $w_{ij}$  est le poids spatial entre les données  $i$  et  $j$ , et :

$$S_i^2 = \frac{\sum_{j=1, j \neq i}^n (x_j - X)^2}{n - 1}$$

Où  $n$  correspond au nombre total d'observations.

#### 1.2.2.2. Gi\*

La statistique général G a été utilisée comme statistique globale. Au niveau local, le Getis-Ord Gi\* (189) en est la déclinaison car il permet d'identifier les clusters d'intensité élevée et faibles : *hot-spots* et *cold-spots*. Ces clusters sont identifiés à la condition d'une  $p$ -value soit très faible. A cette condition, plus le z-score est significativement positivement élevé, plus le cluster de haute intensité est chaud. A l'inverse, plus les z-scores sont significativement négativement faibles plus les clusters sont de faible intensité, *cold-spots*.

Le Gi\* se calcule selon la formule suivante :

$$G_i^* = \frac{\sum_{j=1}^n w_{ij} x_j - X \sum_{j=1}^n w_{ij}}{S \sqrt{\frac{[n \sum_{j=1}^n w_{ij}^2 - (\sum_{j=1}^n w_{ij})^2]}{n - 1}}}$$

Où  $x_j$  est la valeur attributive de l'observation  $j$ ,  $w_{ij}$  est le poids spatial entre les données  $i$  et  $j$ ,  $n$  correspond au nombre total d'observations et :

$$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^n x_j}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n x_j^2}{n} - (\bar{X})^2}$$

Ces méthodes complémentaires, globales et locales, permettent d'identifier des zones spatialement significatives mais ne permettent pas de donner des causes ou d'affirmer totalement les résultats. « Ces tests [...] ne peuvent être considérés que comme des méthodes de dépistage » (116) pour lesquels d'autres études doivent être développées afin de confirmer ces résultats spatiaux et d'en comprendre les causes. Expliquer la répartition spatiale des AVC est l'objectif de l'étude suivante.

## **2. Expliquer la répartition spatiale des AVC**

L'AVC est une pathologie complexe à appréhender car un grand nombre de facteurs entre en jeu dans le risque de survenue. L'impact des facteurs de risque d'un point de vue purement clinique est bien connu (30,32,35,41,42,162,190–192). La première étape de notre travail de recherche portait sur l'identification d'éventuelles zones à risque plus élevé de sur-occurrence d'AVC. Cette seconde étape consiste à comprendre quelles peuvent être les possibles causes et à travers des analyses statistiques, quantifier leur effet.

### **2.1. Les inégalités sociales de santé**

#### **2.1.1. Définition**

Aujourd'hui encore, malgré les progrès de la médecine, les travaux sur les parcours de soins et la prise en charge, les campagnes de prévention, des disparités territoriales de santé persistent. Ces disparités, également appelées inégalités sociales de santé (ISS), sont un enjeu national à tel point qu'un chapitre leur est dédié dans le rapport de 2002 du Haut Comité de Santé Publique (193) ou dans différents rapports du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (194–196) et font l'objet de travaux importants en France (197–201). L'un des travaux les plus marquants sur le sujet alliant mesure de l'état de santé et lien avec le territoire est l'étude d'Emmanuel Vigneron représentant le risque de mortalité le long de la ligne du RER B (Figure 92). En effet, le long de cette ligne les différences sociales, de niveau de vie sont très inégales. Ainsi, à âge égal, le risque moyen de mortalité varie du simple au double, en seulement quelques kilomètres de distance (117).

## La Ville, la Vie, la Mort dans Paris et ses banlieues au long du RER B

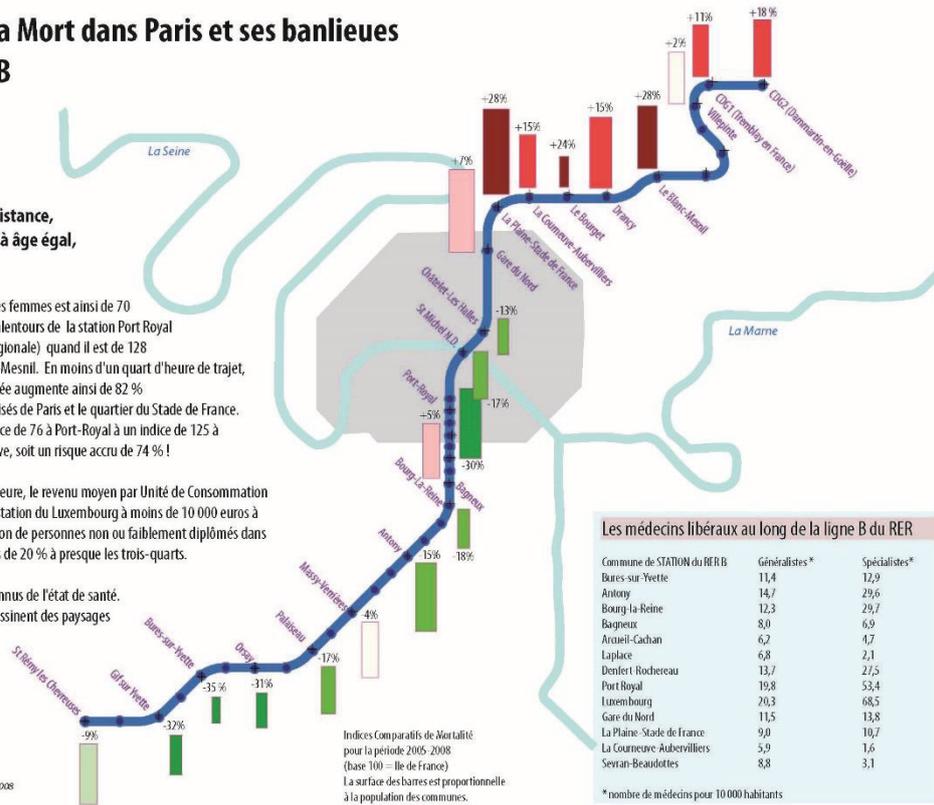
A quelques kilomètres de distance, le risque moyen de mourir, à âge égal, varie du simple au double.

L'indice Comparatif de mortalité des femmes est ainsi de 70 dans le VIème arrondissement aux alentours de la station Port Royal (-30 % par rapport à la moyenne régionale) quand il est de 128 à La Plaine Saint-Denis ou au Blanc-Mesnil. En moins d'un quart d'heure de trajet, le risque de mourir une année donnée augmente ainsi de 82 % entre les arrondissements les plus aisés de Paris et le quartier du Stade de France. Pour les hommes on passe d'un indice de 76 à Port-Royal à un indice de 125 à Saint-Denis et de 132 à La Courneuve, soit un risque accru de 74 % !

Dans le même temps d'un quart d'heure, le revenu moyen par Unité de Consommation passe de 37 000 euros autour de la station du Luxembourg à moins de 10 000 euros à La Courneuve tandis que la proportion de personnes non ou faiblement diplômés dans la population adulte passe de moins de 20 % à presque les trois-quarts.

Or, ce sont là des déterminants reconnus de l'état de santé. Par leur concentration même, ils dessinent des paysages socio-sanitaires tranchés que l'on ne soupçonne guère tandis que le RER B parcourt les 70 km de sa ligne.

© EVigneron/NFT 2010  
Sources des données : IHSI/RM/SIC et INSEE-REP 2008  
Calculs et mise en forme : NFT 2010



### Les médecins libéraux au long de la ligne B du RER

Commune de STATION du RER B	Généralistes*	Spécialistes*
Bures-sur-Yvette	11,4	12,9
Antony	14,7	29,6
Bourg-la-Reine	12,3	29,7
Bagneux	8,0	6,9
Arceuil-Cachan	6,2	4,7
Laplace	6,8	2,1
Denfert-Rochereau	13,7	27,5
Port Royal	19,8	53,4
Luxembourg	20,3	68,5
Gare du Nord	11,5	13,8
La Plaine - Stade de France	9,0	10,7
La Courneuve - Aubervilliers	5,9	1,6
Sevan-Beaudoites	8,8	3,1

\* nombre de médecins pour 10 000 habitants

Figure 92 : Indices comparatifs de mortalité pour la période 2005-2008 le long de la ligne de RER B (source : Vigneron, 2011)

Les inégalités sociales de santé peuvent ainsi être définies comme « des différences systématiques, évitables et importantes dans le domaine de la santé observées entre des groupes sociaux au sein d'un même pays ou entre différents pays » (202), plus simplement les inégalités sociales de santé sont définies comme « toute relation entre la santé et l'appartenance à une catégorie sociale » (203). L'OMS a ainsi fixé comme objectif de réduire les inégalités en matière de santé, qui est selon l'OMS un impératif éthique. A travers cette notion d'équité c'est l'approche de justice sociale qui est questionnée et au développement de conditions favorables à un bon état de santé pour tous. L'injustice sociale causée par les inégalités implique une inégale répartition des chances au départ (204).

Comme le montre l'exemple du RER B, ces inégalités sociales sont également territoriales, ainsi les inégalités socioéconomiques au niveau des territoires sont le reflet des ISS. Les ISS sont également généralement liées aux disparités d'offre de soins et d'accessibilité aux structures de soins et sociales.

Finalement les ISS sont causées par une inégale répartition des déterminants sociaux de la santé dans la population (204). D'après la définition de l'OMS (205), les déterminants sociaux de la santé sont « les circonstances dans lesquels les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes de soins mis en place pour faire face à la maladie ». Les déterminants sociaux sont nombreux et dépendent des différentes dimensions sociales, sociétales, matérielles, comportementales de l'environnement, plus ou moins proche, de l'individu. Ce concept a notamment été théorisé par Dahlgren et Whitehead en 1991 dans un rapport pour la stratégie européenne (206). Les auteurs ont représenté les principaux déterminants sociaux de la santé selon quatre niveaux. Ces déterminants interagissent les uns avec les autres entre les niveaux et à l'intérieur des niveaux (Figure 93).

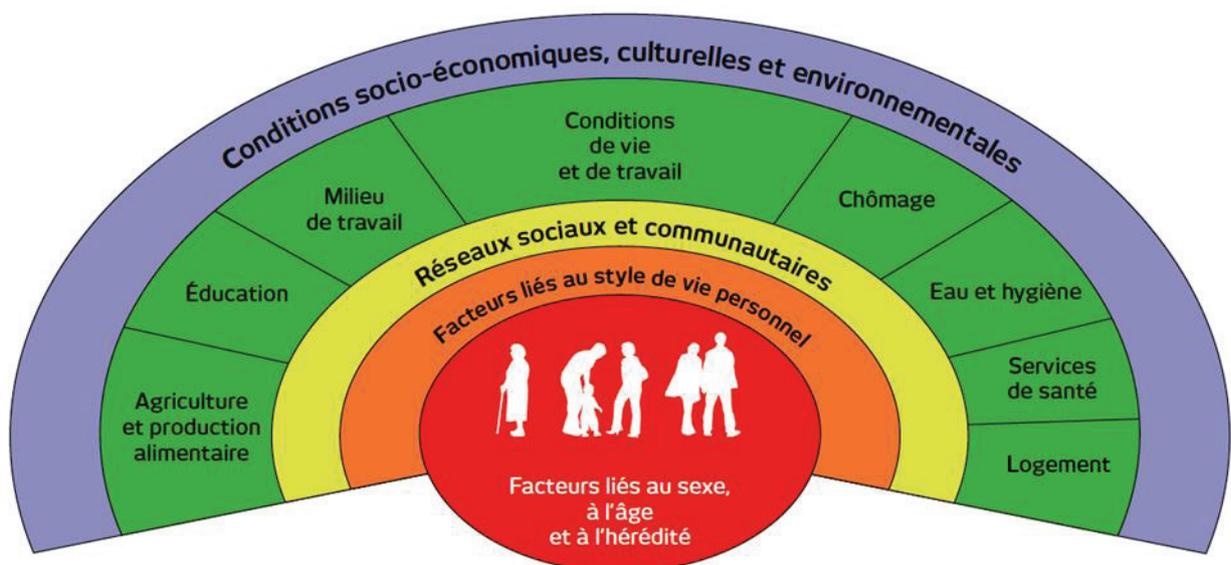


Figure 93 : Les déterminants principaux de la santé selon les quatre niveaux définis par Dahlgren et Whitehead (source : ARS Bretagne, d'après Dahlgren et Whitehead, 1991)

Les déterminants sociaux permettent ainsi de comprendre comment les inégalités purement sociales à la base deviennent également des inégalités de santé. A partir de cet état des lieux des déterminants, l'OMS a distingué deux types de déterminants (207) :

- Les déterminants structurels sont de deux ordres. Le premier au niveau global qui est lié au contexte socioéconomique et politique du pays. Le second, au niveau local qui est propre aux caractéristiques de la position socioéconomique des individus (le genre, l'origine ethnique, le niveau d'études, la profession, le

revenu, etc.). Ces déterminants ont un impact sur le deuxième type de déterminants, les déterminants intermédiaires.

- Les déterminants intermédiaires : ce sont les conditions matérielles (conditions de travail, conditions de vie), les comportements (tabac, alcool, nutrition), les facteurs psychosociaux, biologiques et génétiques, ainsi que l'accès au système de santé. Ce sont ces déterminants qui sont modifiables et par lesquels il est possible de réduire les inégalités sociales de santé.

Pour mesurer ces inégalités, différentes méthodes existent. Au niveau territorial, un moyen pour identifier des zones plus exposées à des inégalités sociales et de santé peut être l'utilisation de scores composites de mesure des inégalités.

### 2.1.2. Les scores composites

#### 2.1.2.1. Définition des notions de précarité et de défaveur sociale

La précarité n'est pas le synonyme de pauvreté ou d'exclusion. La précarité dépasse ces notions. Ainsi, selon Pierre Chauvin et Pascale Estecahandy, il s'agit d'une « accumulation de conditions de vie instables, éventuellement transitoire ou réversible, génératrices de difficultés diverses, qui ont en commun le risque de rupture progressive des liens sociaux qui apportent soutien et reconnaissance dans différentes sphères de socialisation » (208). Ces sphères sont familiale, professionnelle, de voisinage, amicale.

Cette précarité fait partie d'une notion plus large appelée « désavantage social » de l'anglais « *social deprivation* ». En effet, la précarité contribue à l'état de désavantage de la population. Le concept de désavantage social a été développé par Townsend (209,210). Le désavantage social est décrit comme étant un obstacle pour accéder à une qualité de vie élevée à cause de la qualité du logement, des ressources alimentaires, du niveau et degré d'accès à l'éducation, de l'emploi, de l'accès aux services (211–213). Ainsi, des indices de désavantage social sont calculés afin de mesurer ce degré de désavantage. Pour Townsend (210), les indices de désavantage social rendent compte d'un « état de désavantage observable et démontrable relatif à la communauté locale ou plus largement à la société à laquelle appartient une personne, une famille ou un groupe ». Ces indices sont une mesure écologique permettant de caractériser le milieu dans lequel vit une population. Ces indices

permettent de mesurer les inégalités sociales territoriales et ainsi de mesurer les inégalités sociales de santé lorsque le lien est fait avec une pathologie.

Le désavantage social peut être mesuré à deux niveaux : au niveau individuel et au niveau territorial avec des données agrégées (Figure 94). La mesure au niveau individuel nécessite des données au niveau du patient, des données généralement issues d'enquêtes. Au niveau individuel, il est possible de mesurer directement les différentes dimensions du désavantage social. Le problème est que toutes les informations sont plus difficiles à recueillir au niveau individuel et que le nombre d'individus est ainsi réduit, en termes de comptage pur mais également au niveau de la répartition géographique. Ainsi, les indices de désavantage sont calculés à l'échelle territoriale, selon une unité géographique. Le désavantage social s'appuie sur la théorie selon laquelle le niveau de désavantage territorial reflète le degré de désavantage de tous les individus de l'aire géographique (214). Le niveau de désavantage d'une aire géographique a donc une relation linéaire avec le niveau de désavantage individuel. Pour un certain nombre d'auteurs, le désavantage social ne devrait toutefois pas uniquement prendre en compte que les variables liées à la qualité de vie mais également des variables faisant référence à un environnement plus large que la seule unité géographique de mesure. Ainsi, des variables relatives à l'environnement social et physique ainsi que l'accès géographique sont intégrées dans un certain nombre d'indices de désavantage. Les indices de désavantage sont ainsi multidimensionnels dans leur approche du désavantage (215).

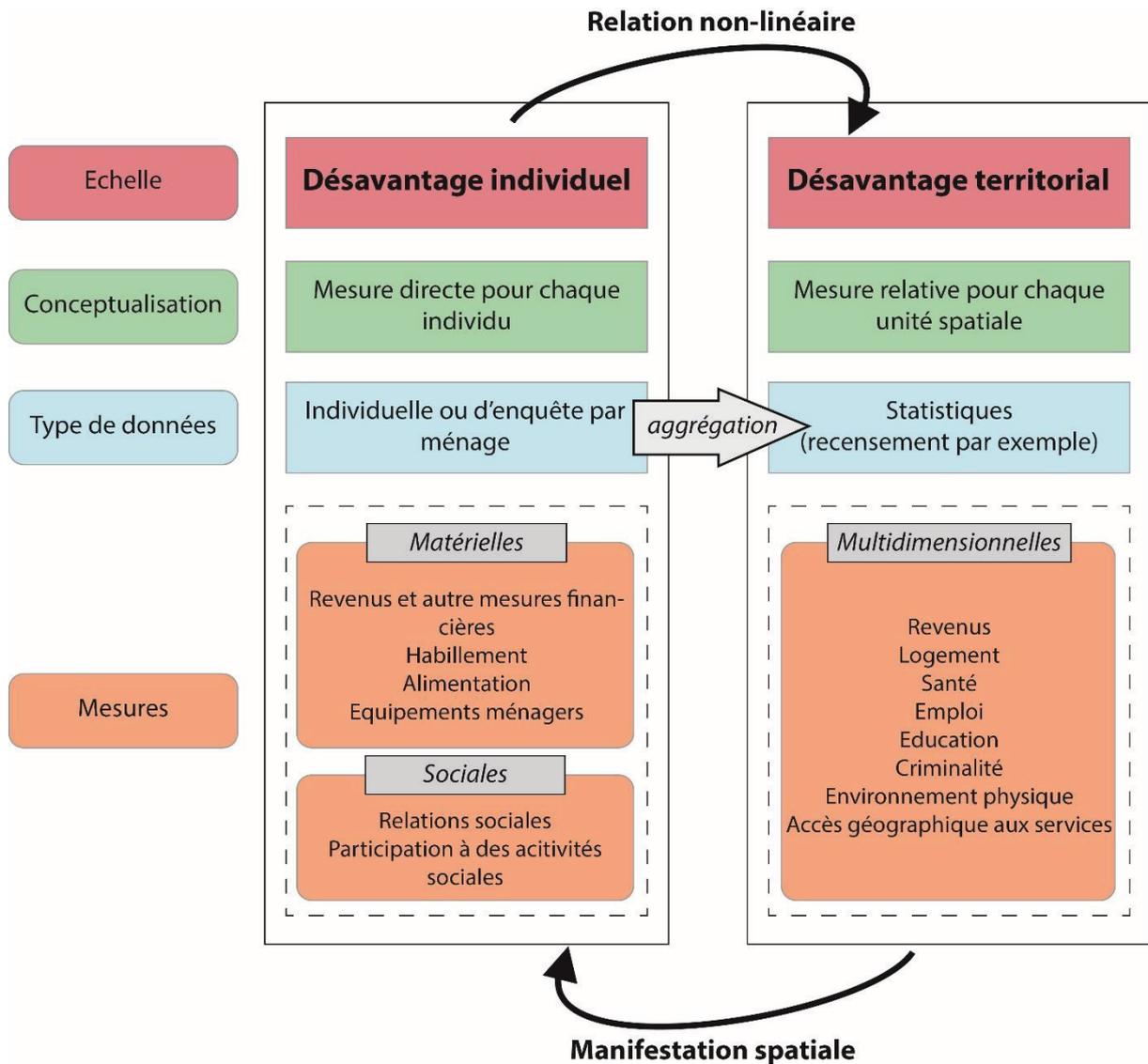


Figure 94 : Concept de déprivation sociale et différence entre le niveau individuel et le niveau territorial d'analyse du désavantage social (d'après Wan et Su, 2017 ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Les indices de désavantage social peut être utilisés de deux manières dans les études portant sur les inégalités sociales de santé (201) :

- Pour caractériser un territoire, permettant d'avoir une vision territoriale des inégalités sociales de santé. L'indice de désavantage permettra de situer les aires géographiques au niveau socioéconomique notamment. Toutefois, il est essentiel de savoir qu'il existe un risque important « d'inférence erronée » (201) lié à cette approche. Pour y pallier, il est important de prendre en compte le plus grand nombre de variables pertinentes sur le sujet.

- Pour pallier à l'absence de données individuelles : en se basant sur la relation linéaire entre individu et territoire qui théorise la notion d'indice de désavantage social. Cependant, un biais écologique est forcément introduit car même si les individus vivent au sein d'un même territoire, ils n'ont pas des caractéristiques socioéconomiques identiques. Dans ce cas il s'agit de la manifestation spatiale des caractéristiques du territoire au niveau individuel (Figure 94).

#### 2.1.2.2. Revue de la littérature des scores existants

Les indices de désavantage social sont très nombreux. Nous nous proposons d'en faire un inventaire non exhaustif. Il s'agit de présenter les indices les plus utilisés, dans quel contexte ils ont été développés et quelles différences il existe entre chacun.

Le premier à développer un indice de désavantage social a été Townsend afin de mesurer à l'échelle géographique de recensement le niveau de désavantage au Royaume-Uni (210). Quatre variables ont été utilisées dans cet indice, permettant de mesurer la possession matérielle et la participation sociale : chômage (pourcentage parmi les plus de 16 ans considérés comme « actif »), non propriétaire de voiture (pourcentage parmi les ménages), non propriétaire terrien (pourcentage parmi les ménages), surpeuplement des ménages (pourcentage parmi les ménages).

Au Royaume-Uni, l'approche selon un indice de désavantage social a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, parmi lesquels on peut également citer l'indice de Carstairs (212) ou celui de Jarman (216). Le *Carstairs index* a été calculé pour l'Ecosse et est une alternative à celui de Townsend permettant d'utiliser comme dénominateur les ménages. Cet indice est calculé à l'échelle du code postal, d'après quatre variables : chômage masculin (proportion d'homme actif ne travaillant pas), non propriétaire de voiture (proportion de personnes des ménages ne disposant pas de voiture), surpeuplement (proportion de toutes les personnes vivant dans un ménage avec une densité de plus d'une personne par pièce), classe sociale basse (proportion des personnes des ménages avec un chef de ménage actif dans la classe social IV ou V).

Au Québec, Pampalon a également développé son propre indice de mesure de défaveur sociale. Pour Pampalon les deux dimensions de la défaveur, matérielle et sociale,

sont liées à la santé physique et mentale, et au bien-être des populations (217). Ainsi, tout comme les indices précédents, Pampalon a développé un indice calculé selon la plus petite aire géographique de recensement, à partir de variables ayant des « affinités avec les formes matérielle et sociale de la défavorisation ». Les variables sont les suivantes : la proportion de personnes n'ayant pas de diplôme d'études secondaires, le rapport emploi/population, le revenu moyen personnel, la proportion de personnes séparées, divorcées ou veuves, la proportion de personnes vivant seules et la proportion de familles monoparentales.

En France, les indices de défaveur ont également fait l'objet de différents travaux. Un premier indice est le score EPICES (Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé), qui date de 1998. Cet indice, contrairement aux indices précédents est calculé au niveau individuel. Il est le fruit de la réflexion d'un groupe de travail constitué de membres des Centres d'examens de santé (CES) financés par l'Assurance maladie, du Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des CES) et de l'Ecole de santé publique de Nancy. Le score EPICES est calculé grâce aux réponses d'un questionnaire à 11 questions. Ces questions ont été sélectionnées car elles résument à 90% la situation de précarité d'un sujet. A la réponse à chaque question, un coefficient est affecté, la somme des 11 réponses donne le score EPICES (Figure 95). Le score est continu, il varie de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité).

Questions	Coefficients
Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10,06
Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	-11,83
Vivez-vous en couple ?	-8,28
Etes-vous propriétaire de votre logement ?	-8,28
Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80
Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6,51
Etes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ?	-7,10
Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7,10
Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants	-9,47
En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	-9,47
En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	-7,10
<b>Constante</b>	<b>75,14</b>

Calcul du score : chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est « oui ».

Figure 95 : Les questions du score EPICES et les coefficients permettant de calculer le score (source : Labbé et al, 2007)

Au niveau français, un autre indice est également très utilisé : l'indice *FDep*, développé par Rey et al. (218). Cet indice est calculé à l'échelle communale, sur l'ensemble du territoire. Quatre variables sont utilisées pour le calcul : le taux d'étudiants du 1er cycle de l'enseignement supérieur, le revenu médian par unité de consommation, le taux d'ouvriers au sein de la population active, le taux de chômage. Les deux premières variables correspondent à la dimension négative du désavantage et les deux dernières à la dimension positive. Le revenu n'étant disponible que pour les communes de plus de 50 ménages, le *FDep* n'a pu être calculé que pour 30 500 communes sur les 36 600 existantes, soit 99,2 % de la population française. Comme les indices précédents, *FDep* tient compte des dimensions sociales et matérielles de la défaveur.

Les indices sont très nombreux (213,219–227), cependant les méthodes afin de les calculer sont généralement semblables. Il existe deux grandes méthodologies pour construire ces indices :

- Méthodes additives : des sommes pondérées de variables telles que l'indice de Townsend, de Carstairs ou à l'échelle individuelle le score EPICES

- Méthodes multidimensionnelles de réduction de données : les analyses en composantes principales (ACP) telles que les indices de Pampalon (217), Wan et Su (213), Challier (225) ou Rey (218). Cette approche est multidimensionnelle car elle prend en compte et met en évidence la défaveur matérielle et la défaveur sociale (228). Le poids de chaque indicateur sélectionné pour faire partie de l'indice est déterminé en fonction des relations statistiques entre les indices, permettant de savoir lesquels sont les plus contributrices.

Ces indices sont nombreux, cependant un dernier n'a pas été présenté : le *French European deprivation Index* (EDI). Cet indice a été utilisé dans le cadre de notre étude pour expliquer la répartition des AVC.

#### 2.1.2.3. L'EDI : application à notre échantillon

L'EDI a été développé en 2012 par Pornet et al. (229) en France mais avec pour but d'être transposable au niveau européen. L'EDI a ainsi été validé dans quatre autres pays (230) : Italie, Portugal, Espagne et Angleterre. Cet indice s'appuie sur une étude européenne dédiée à la mesure du désavantage social, l'enquête de l'Union européenne sur les statistiques relatives au revenu et aux conditions de vie (EU-SILC) (231). Cette enquête a pour but de fournir des données transversales, à un moment donné, et des données longitudinales, sur une période de quatre ans, dans 15 pays de l'Union Européenne. Cette étude s'appuie sur un questionnaire standardisé administré annuellement à un panel représentatif de ménages et d'individus (60 500 ménages et environ 130 000 individus âgés de 16 ans ou plus). Il est conçu pour étudier la défaveur et questionne un grand nombre de domaines tels que le revenu (et prestations sociales), la santé, l'éducation, le logement, les caractéristiques démographiques et d'emploi. L'EDI a été construit en trois étapes, à l'échelle individuelle et à l'échelle territoriale pour sélectionner les données :

- Construction d'un indice de désavantage à l'échelle individuelle à partir des données de l'enquête EU-SILC : définition des besoins fondamentaux de la population et sélection de données représentant la pauvreté subjective et objective

- Identification des variables disponibles à l'échelle individuelle (Eu-SILC) et du territoire (INSEE)
- Construction de l'EDI au niveau territorial : sélection et pondération des variables associées à un désavantage individuel grâce à une régression logistique multivariée. Les scores de régression de ces variables sont associés aux variables agrégées dans le modèle écologique final permettant de calculer un score global, l'EDI. Les variables sont normalisées sur la totalité de l'aire d'étude pour laquelle les données agrégées sont analysées.

La formule suivante permet de calculer l'EDI, chaque variable est calculée sous forme de taux :

$$\text{Score} = 0.11 \times \text{"Surpeuplement"} + 0.34 \times \text{"Pas d'accès au chauffage central ou électrique"} + 0.55 \times \text{"Non propriétaires"} + 0.47 \times \text{"Chômage"} + 0.23 \times \text{"Nationalité étrangère"} + 0.52 \times \text{"Pas d'accès à une voiture"} + 0.37 \times \text{"Ouvriers non qualifiés-ouvriers agricoles"} + 0.45 \times \text{"Ménages avec au moins 6 personnes"} + 0.19 \times \text{"Faible niveau d'étude"} + 0.41 \times \text{"Familles monoparentales"}.$$

A partir de cette formule, le score a été calculé pour le département du Rhône à l'échelle de l'IRIS et représenté en quintiles (229) dans lesquels le quintile 1 (25 % des IRIS avec les plus faibles scores) est le moins défavorisé et le quintile 5 (25 % des IRIS avec les plus forts scores) est le plus défavorisé. Ce calcul a permis de comparer la répartition des AVC de STROKE 69 à ce score composite. L'EDI a également été calculé pour Rhône-Alpes, à l'échelle de la commune, afin d'étudier la répartition des AVC thrombolysés de RESUVal.

Les indices de défaveur permettent d'avoir une approche multidimensionnelle des déterminants de la santé. Cependant, du fait de leur caractère composite, ils peinent parfois à expliquer les différences au sein d'une même aire de défaveur : une variable en particulier ne peut être ciblée pour expliquer la répartition de la maladie. D'autres facteurs contextuels, ont donc été analysés pour essayer d'expliquer la répartition des AVC et pour savoir s'ils permettent de l'expliquer de façon plus importante.

## 2.2. Les variables socioéconomiques

L'approche utilisée pour expliquer la répartition spatiale des AVC consiste à mesurer les inégalités sociales de santé afin de savoir si elles sont un facteur explicatif. Pour mesurer les ISS, des variables socioéconomiques sont utilisées. Ces variables doivent répondre à un certain nombre de critères pour être utilisées. Tout d'abord, elles doivent faire référence à trois dimensions essentielles (196) : les revenus, l'emploi et le niveau d'étude. Toutefois, afin d'avoir une vision plus globale des ISS et tenter de comprendre quels facteurs ont le plus d'influence, il est intéressant d'utiliser un grand nombre de variables se référant à la position sociale (232).

### 2.2.1. Quelles variables utiliser et dans quelle base de données ?

#### 2.2.1.1. Les bases de données exploitables

Les bases de données disposant d'informations sur la population sont nombreuses. Cependant, leur facilité d'accès, leur exhaustivité, la qualité des données fournies et l'échelle d'analyse permettant l'analyse sont autant de critères qui permettent de sélectionner les bases de données. Une fois les bases de données triées, les variables permettant d'expliquer les ISS en fonction du contexte de l'étude peuvent être sélectionnées. Dans le cas de notre étude, les bases de données libres d'accès ont été utilisées. Le paragraphe qui suit se propose de faire un inventaire, non exhaustif, des bases de données pouvant être les plus pertinentes. Les bases de données françaises utilisables sont les suivantes :

- INSEE : l'institut est en charge de l'organisation du recensement, ainsi cela lui assure une exhaustivité au niveau des données et un éventail de données très important (<https://insee.fr/fr>). Selon sa propre description, l'INSEE collecte, produit, analyse et diffuse des informations sur l'économie et la société françaises. Il est une direction générale du ministère chargé des finances. Outre le recensement, l'INSEE a pour principales fonctions de publier les chiffres de population (sous forme de rapport ou de base de données en libre accès), de mener des enquêtes sur la population, de mesurer les principaux indicateurs économiques français (chômage, PIB, taux de pauvreté, etc.), gérer différents codes et notamment les codes géographiques (IRIS, communes, arrondissement, cantons, départements, etc.).

- Atlas Santé : le portail géographique des Agences Régionales de Santé. Il s'agit d'un outil en ligne (<https://www.atlasante.fr>) permettant de centraliser l'information géographique de santé entre les ARS, les services de l'État, les collectivités locales et les établissements publics. Le catalogue de données est en libre accès. Le catalogue contient plus de 1000 lots de données (bases médico-économiques, localisation des structures, données administratives, données territoriales). C@rtoSanté est un des observatoires géostatistiques de l'Atlas Santé. C'est un outil de représentation cartographique et statistique de données spécifiques aux problématiques d'offre et de demande de soins de premier recours.
- Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) : ce répertoire est la référence en matière d'inventaire des structures et équipements des domaines sanitaire, médico-social, social et de formation aux professions de ces secteurs. Il a été mis en place suite à une circulaire de 1979. Ce répertoire a différentes fonctions dont une statistique, permettant de disposer gratuitement de cette base exhaustive et régulièrement mise à jour. Ce répertoire est un inventaire permanent des structures sanitaires et sociales, ce qui fait l'atout de cette base de données pour réaliser des études avec données exhaustives sur le sujet.
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) : l'institut porte différentes études portant sur des sujets variés en santé tels que l'analyse de l'équité et de l'accès aux soins, les comportements des producteurs de soins, l'accessibilité territoriale, les déterminants de l'état de santé et du recours aux soins, l'accès à l'assurance maladie, la régulation des marchés pharmaceutiques, les variations des pratiques médicales, etc. Pour cela, il a un accès permanent au Système National des Données de Santé (SNDS). L'une des missions de l'IRDES est de diffuser les résultats de ses recherches et enquête, ce qui peut donner accès à des données exploitables pour nos études.
- SCORE-Santé : est un site (<https://www.scoresante.org/>) mettant à disposition des données sur la santé de la population française et ses déterminants. Le site permet d'accéder à plus de 2 700 indicateurs documentés pouvant être présentés sous forme de tableaux, de cartes ou de graphiques. Il offre à l'utilisateur la possibilité d'exporter les données afin de les réutiliser plus aisément. La base d'indicateurs

SCORE-Santé a été créée à la suite des travaux de la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (Fnors) « La santé observée dans les régions de France ». Ouverte au public en 2000, la base d'indicateurs est actualisée en continu et enrichie régulièrement par de nouveaux indicateurs, grâce à une veille continue. Les indicateurs sont présentés sous forme de séries historiques, parfois de plus de trente ans, à l'échelle de la France, des régions, des départements, des territoires de démocratie sanitaire tels que définis par les agences régionales de santé (ARS) et également de territoires infra-départementaux.

- GéoDes : l'observatoire cartographique de Santé Publique France (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>). Il permet de visualiser cartographiquement des indicateurs de santé sur une thématique donnée, mais également de télécharger ces jeux de données, ainsi que d'importer des données personnelles pour réaliser des cartographies. Santé publique France construit des indicateurs de santé publique à partir d'un ensemble de bases de données. Ces données sont issues de nombreux systèmes de surveillance spécifique, du système de surveillance syndromique SurSaUD®, d'enquêtes épidémiologiques en population générale et de bases de données issues du Système National des Données de Santé (SNDS). Géodes fournit ces indicateurs déclinés géographiquement le plus souvent au niveau régional et départemental. La plupart des indicateurs sont fournis annuellement. L'observatoire est régulièrement actualisé pour proposer de nouveaux indicateurs ou mettre à jour des indicateurs existants.
- Base Locale d'Informations Statistiques en Santé (BALISES) : c'est une base de données en santé développée par l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) Auvergne-Rhône-Alpes donnant accès à des indicateurs de santé, déclinés aux différents échelons géographiques (communes, EPCI, territoire de santé, départements, etc.) de la région Auvergne-Rhône-Alpes (<http://www.balises-auvergne-rhone-alpes.org/index.php>). Une vingtaine de bases de données sont disponibles sur divers thèmes : recours aux soins, offre de soins, état de santé, etc. Des taux calculés (Taux standardisés, indices comparatifs, taux bruts) permettent de comparer entre-elles les différentes zones géographiques et suivre l'évolution des indicateurs dans le temps.

- CORINE Land Cover : CORINE Land Cover est une base de données d'occupation des sols produite dans le cadre du programme européen d'observation de la Terre *Copernicus*. Cet inventaire biophysique de l'occupation des terres fournit une information géographique de référence pour 39 États européens. La continuité du programme et la diffusion des données CORINE Land Cover sont pilotées par l'Agence européenne pour l'environnement. Le producteur pour la France est le Service de l'observation et des statistiques du ministère chargé de l'environnement. L'utilisation de cette base de données permet des applications variées adaptées aux problématiques de l'environnement et à celles de l'aménagement du territoire : production cartographique, exploitation à des fins statistiques ou bien encore analyses géographiques en combinaison avec d'autres bases de données. Données de référence, CORINE Land Cover est issue de l'interprétation visuelle d'images satellitaires. La dernière mise à jour de *CORINE Land Cover* date de 2012. Différents niveaux de nomenclature permettent de représenter les données, selon le niveau, la description du type d'occupation du sol est plus ou moins détaillée. CORINE Land Cover permet notamment de faire la différence entre territoires artificialisés (zones urbaines) et territoires agricoles (Figure 96).

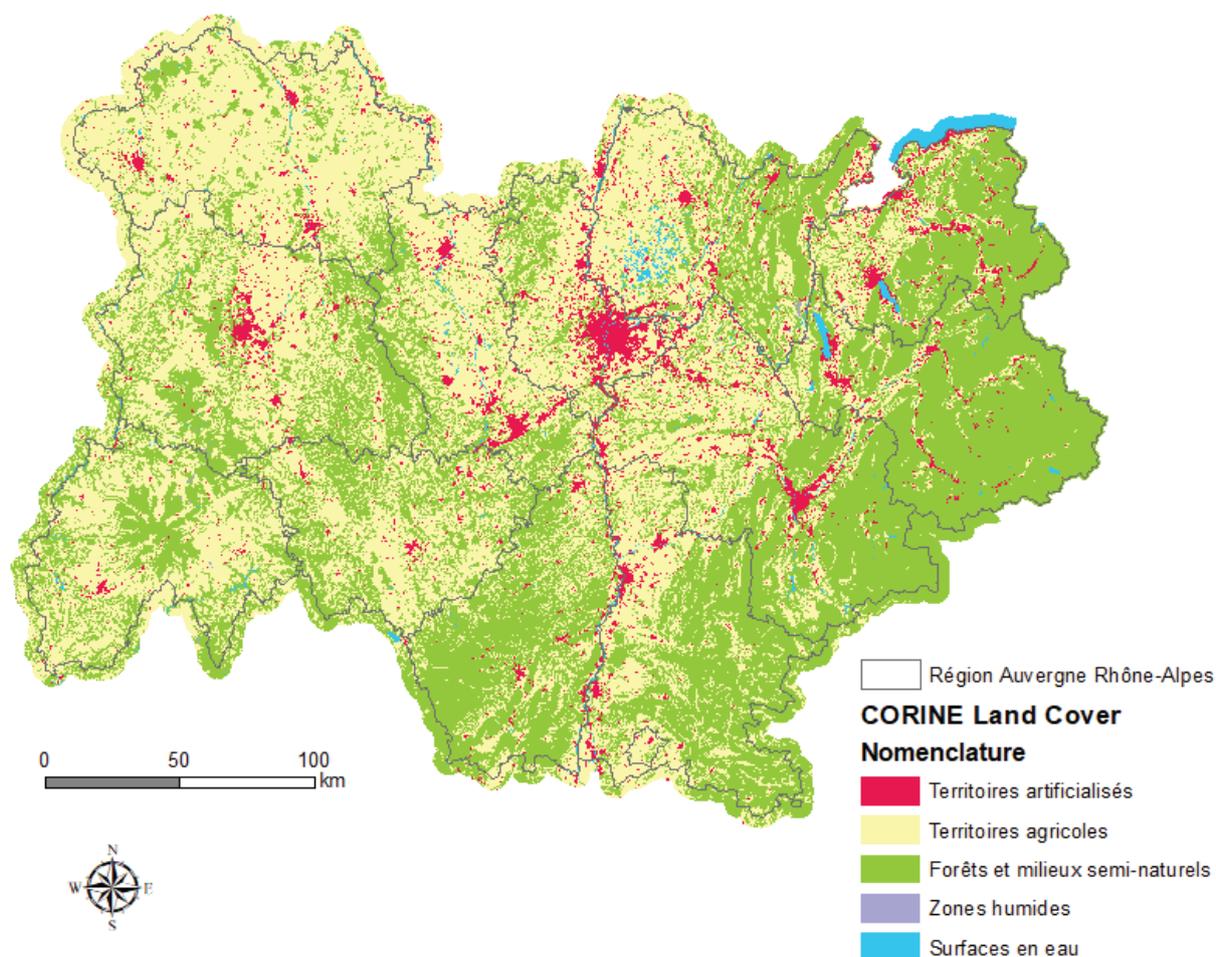


Figure 96 : Occupation du sol de la région Auvergne Rhône-Alpes selon la nomenclature de niveau 1 (source : IGN, CORINE Land Cover ; réalisée par J. Freyssenge, 2019)

- Sentinelles : c'est un réseau de recherche (<https://www.sentiweb.fr>) et de veille en soins de premiers recours (médecine générale et pédiatrie) français. Il a été créé en 1984 et développé sous la tutelle conjointe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de l'Université de la Sorbonne. Le réseau a pour objectifs de constituer de grandes bases de données en médecine générale et en pédiatrie (pour la veille sanitaire et la recherche), développer des outils de détection et de prévision épidémique et mettre en place des études cliniques et épidémiologiques. Au 1er janvier 2018, Sentinelles était composé de 1314 médecins généralistes libéraux (soit 2,1% des médecins généralistes libéraux de métropole) et de 116 pédiatres libéraux (soit 4,3 % des pédiatres libéraux), volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français. Ce système national de

surveillance permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité des médecins généralistes et pédiatres libéraux. Le réseau collecte de façon continue des informations sur 10 indicateurs de santé (neuf maladies infectieuses et un indicateur non-infectieux).

- Data.gouv.fr : plateforme ouverte de données publiques de l'Etat et des administrations hébergeant des jeux de données et recensant leur utilisation. L'ouverture des données d'intérêt public vise à encourager la réutilisation des données au-delà de leur utilisation première par l'administration. Le référencement des données publiques par *data.gouv.fr* permet d'accéder à certaines bases de données précédemment décrites.

#### 2.2.1.2. Les variables retenues

Grâce à une revue de la littérature des données utilisées pour mesurer les ISS et la vulnérabilité et un état des lieux des données disponibles, un échantillon de données a été retenu pour notre analyse. Les données sont présentées sous forme de tableau récapitulatif (Tableau 12).

Par défaut, les données sont présentées à la plus petite échelle disponible. Dans le cadre de l'explication de la répartition des AVC, les analyses ont été réalisées pour les AVC de la cohorte STROKE 69 et pour les AVC thrombolysés du registre de RESUVal. Respectivement, la référence spatiale d'analyse est l'IRIS et la commune. Les données doivent donc être agrégées à ces échelles.

Le choix des variables s'appuie donc sur une revue de la littérature sur le sujet. Toutefois, certaines variables ont été sélectionnées sans qu'un article scientifique n'y fasse référence. Ces variables ont été sélectionnées pour leur intérêt dans l'explication spécifique des AVC (variables marqueuses de vieillissement, indicateurs de santé possiblement en lien) ainsi que pour leur prise en compte des dimensions sociales et matérielles de la défaveur. Au total, 62 variables ont été sélectionnées avant évaluation de la colinéarité.

Données	Variable	Echelle	Source	Traitement	Base de données précises	Intitulé précis de la variable	Description	Référence bibliographique
Territoire	Densité de population (par/km <sup>2</sup> )	IRIS	INSEE	Données créées sous ArcGis	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS) et IGN	P15_POP	Nombre d'habitants de l'IRIS divisés par la superficie (km <sup>2</sup> ) de l'IRIS	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Holand et Lujala, 2013 (235); Su et al., 2015 (236)
	Rural/urbain : occupation du sol	IRIS	CORINE Land Cover	Données créées sous ArcGis	stats_clc_comm une_niveau_1	CLC12 : 1_ Territoires artificialisés 2_ Territoires agricoles 3_ Forêts et milieux semi-naturels	1 : zones urbanisées, zones industrielles ou commerciales et réseaux de communication, mines, décharges et chantiers et espaces verts artificialisés, non agricoles 2 : terres arables, cultures permanentes, prairies, zones agricoles hétérogènes 3 : forêts, milieux à végétation arbustive et/ou herbacée, espaces ouverts sans ou avec peu de végétation	Rodriguez et al, 2011 (237); Gartner et al, 2011 (238); Havard et, 2011 (221); Allik et al, 2016 (220)
Démographie	Indice de vieillissement	Commune	INSEE	Données brutes	Evolution et structure de la population - carte interactive - 2015	Indice de vieillissement	Calculé par l'INSEE avec la formule = 100*nombre de personnes de 65 ans ou plus / nombre de personnes de moins de 20 ans	
	Proportion de moins de 20 ans	IRIS	INSEE	Données transformées	Population en 2015 Recensement de la population - Base	P15_POP0019	Pourcentage de personnes de 0 à 19 ans par rapport à la population générale de l'IRIS	Rousset et al, 2016 (239)

Proportion de moins de 15 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS) et IGN	P15_POP0014 rapporté à P15_POP	Pourcentage de la population de moins de 15 ans par rapport à la population générale de l'IRIS	Wan et Su, 2017 (213)					
Proportion de moins de 65 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS) et IGN	(P15_POP0019 + P15_POP2064) rapporté à P15_POP	Pourcentage de la population de moins de 65 ans par rapport à la population générale de l'IRIS	Borden et al., 2007 (233); Holand et Lujala, 2013 (235)					
Proportion de plus de 65 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS) et IGN	P15_POP65P rapporté à P15_POP	Pourcentage de la population de plus de 65 ans par rapport à la population générale de l'IRIS	Borden et al., 2007 (233); Holand et Lujala, 2013 (235); Rufat, 2017 (240); Grimaud et al, 2011 (241); Wan et Su, 2017 (213)					
Proportion de personnes en situation monoparentale	IRIS	INSEE	Données transmises	Couples - Familles - Ménages en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_PMEN_MENFAM MONO rapporté à C15_PMEN	Nombre de personnes des ménages dont la famille principale est une famille monoparentale rapporté à nombre de personnes des ménages	Holand et al., 2011 (234); Pampalon et Raymond, 2003 (217); Pernet et al, 2012 (229); Lasbeur et al, 2006 (219); Havard, 2008 (221); Grimaud et al, 2011 (241) ; Juhasz et al, 2010 (222)					

Proportion de personne vivant seule	IRIS	INSEE	Données transmises	Couples - Familles - Ménages en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_PMEN_MENPSE UL rapporté à C15_PMEN	Nombre de personnes des ménages d'une personne rapporté à nombre de personnes des ménages	Rodriguez et al, 2011 (237) ; Pampalon et Raymond, 2003 (217)
Proportion de personnes de plus de 80 ans vivants seules	IRIS	INSEE	Données transmises	Couples - Familles - Ménages en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_POP80P_PSEUL rapporté à P15_POP80P	Nombre de personnes de 80 ans ou plus vivant seules rapporté à nombre de personnes de 80 ans ou plus	
Proportion d'actifs 15-64 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_ACT1564 rapporté à P15_POP1564	Pourcentage de personnes actives entre 15 et 64 ans par rapport à la population de 15-64 ans	Borden et al., 2007 (233)
Part de population étrangère ou immigrée	IRIS	INSEE	Données transmises	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_POP_ETR P15_POP_IMM rapporté à P15_POP	Nombre de personnes étrangères nombres de personnes immigrées rapporté à la population totale de l'IRIS	Grimaud et al, 2011 (241); Pornet et al, 2012 (229); Lasbeur et al, 2006 (219); Havard, 2008 (221)

<b>Education</b>							
Proportion de plus de 15 ans non scolarisés n'ayant pas de diplôme supérieur	IRIS	INSEE	Données transmises	Diplômes - Formation en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	(P15_NSCOL15P_DIPL MIN + P15_NSCOL15P_CAPB EP + P15_NSCOL15P_BAC) rapporté à P15_NSCOL15P	Nombre de non scolarisés de plus de 15 ans sans diplôme ou titulaires d'un BEPC, brevet des collèges ou DNB, CAP ou BEP ou baccalauréat rapportés à nombre total de non scolarisés de plus de 15 ans	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Pornet et al, 2012 (229); Dahan et al, 2016 (242)
Proportion de plus de 15 ans non scolarisés ayant un diplôme supérieur	IRIS	INSEE	Données transmises	Diplômes - Formation en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NSCOL15P_SUP rapporté à P15_NSCOL15P	Nombre de non scolarisés de plus de 15 ans titulaires d'un diplôme supérieur rapportés à nombre total de non scolarisés de plus de 15 ans	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Wan et Su, 2017 (213)
Proportion de non diplômés	IRIS	INSEE	Données brutes	Diplômes - Formation en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NSCOL15P_DIPL MIN	Nombre de personnes non scolarisées de 15 ans ou plus titulaires d'aucun diplôme ou au plus un BEPC, brevet des collèges ou DN	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Lasbeur et al, 2006 (219); Havard, 2008 (221)
Proportion de diplômés du secondaire (BEP, CAP, Baccalauréat)	IRIS	INSEE	Données transmises	Diplômes - Formation en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NSCOL15P_CAPB EP +P15_NSCOL15P_BAC	Nombre de personnes non scolarisées de 15 ans ou plus titulaires d'un CAP ou d'un BEP + nombre de personnes non scolarisées de 15 ans ou plus titulaires d'un baccalauréat (général, technologique, professionnel)	Rey et al, 2011 (243); Pornet et al, 2012 (229); Pampalon et Raymond, 2003 (217); Havard, 2008 (221); Wan et Su, 2017 (213)

	Proportion de non diplômés du secondaire (BEP, CAP, Baccalauréat)	IRIS	INSEE	Données transmises	Diplômes - Formation en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NSCOL15P_CAPB EP +P15_NSCOL15P_BAC	Nombre de personnes non scolarisées de 15 ans ou plus titulaires d'un CAP ou d'un BEP + nombre de personnes non scolarisées de 15 ans ou plus titulaires d'un baccalauréat (général, technologique, professionnel)	Rey et al, 2011 (243); Pampalon et Raymond, 2003 (217); Grimaud et al, 2011 (241)
<b>Ressources</b>	Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui n'utilisent pas de moyen de transport pour aller travailler	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_ACTOCC15P_PAS rapporté à C15_ACTOCC15P	Nombre d'actifs de plus de 15 ans n'utilisant pas de moyen de transport pour aller travailler rapporté à la totalité des actifs de plus de 15 ans	
	Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler en deux roues	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_ACTOCC15P_DR OU rapporté à C15_ACTOCC15P	Nombre d'actifs de plus de 15 ans allant travailler en deux roues rapporté à la totalité des actifs de plus de 15 ans	
	Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement à pied	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_ACTOCC15P_MA R rapporté à C15_ACTOCC15P	Nombre d'actifs de plus de 15 ans allant travailler à pied rapporté à la totalité des actifs de plus de 15 ans	

Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement en voiture	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_ACTOCC15P_VOIT rapporté à C15_ACTOCC15P	Nombre d'actifs de plus de 15 ans allant travailler en voiture rapporté à la totalité des actifs de plus de 15 ans	
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement en transports en commun	IRIS	INSEE	données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_ACTOCC15P_TC OM rapporté à C15_ACTOCC15P	Nombre d'actifs de plus de 15 ans allant travailler en transports en commun rapporté à la totalité des actifs de plus de 15 ans	
Part des ménages n'ayant pas de voiture	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_MEN - (P15_RP_VOIT1 + P15_RP_VOIT2P) rapporté à P15_RP	Nombre de ménages - (nombre de ménages disposant d'une voiture + nombre de ménages disposant de deux voitures ou plus)	Pornet et al, 2012 (229); Carstairs et Morris, 1989 (212); Lasbeur et al, 2006 (219); Townsend, 1987 (210); Havard, 2008 (221); Grimaud et al, 2011 (241); Cox et al, 2006 (244); Allik et al, 2016 (220); Juhasz et al, 2010 (222)
Part des ménages ayant plus de deux voitures	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_RP_VOIT2P rapporté à P15_MEN	Nombre de ménages disposant de deux voitures ou plus rapporté au nombre total de ménages	Lalloué et al, 2015 (245); Havard, 2008 (221)

<b>Logement</b>							
Proportion de résidences occupées par des propriétaires	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_RP_PROP rapporté à P15_RP	Nombre de résidences principales occupées par des propriétaires rapporté au nombre de résidences principales	Cox et al, 2006 (244); Pornet et al, 2012; Havard, 2008 (221); Grimaud et al, 2011 (241)
Nombre moyen de personnes par logement	Commune	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NPER_RP divisé par P15_RP	Nombre de personnes des résidences principales divisé par le nombre de résidences principales	Pornet et al, 2012 (229); Carstairs et Morris, 1989 (212); Lasbeur et al, 2006 (219); Townsend, 1987 (210); Havard, 2008 (221); Juhasz et al, 2010 (222)
Part des résidences sans accès à un système de chauffage central ou électrique	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_RP_CCCOLL + P15_RP_CCIND + P15_RP_CINDELEC rapporté à P15_RP	Nombre de résidences principales avec chauffage central collectif + nombre de résidences principales avec chauffage central individuel + nombre de résidences principales avec chauffage individuel électrique rapporté à nombre de résidences principales	Pornet et al, 2012 (229)
Proportion de population ayant emménagé depuis moins de 2 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_PMEN_ANEM0002	Population des ménages ayant emménagé depuis moins de 2 ans rapporté à la population des ménages	

Proportion de population ayant emménagé entre 2 ans et 4 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_PMEN_ANEM0204	Population des ménages ayant emménagé entre 2 et 4 ans rapporté à la population des ménages	
Proportion de population ayant emménagé entre 5 ans et 9 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_PMEN_ANEM0509	Population des ménages ayant emménagé entre 5 et 9 ans rapporté à la population des ménages	
Proportion de population ayant emménagé depuis 10 ans ou plus	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_PMEN_ANEM10P	Population des ménages ayant emménagé depuis 10 ans ou plus rapporté à la population des ménages	
Proportion de maisons	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_LOG et P15_MAISON	Nombre de maisons rapporté au nombre de logements	Havard, 2008 (221); Earnest et al, 2015 (224)
Proportion d'appartements	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base	P15_LOG et P15_APPART	Nombre d'appartements rapporté au nombre de logements	Holand et al., 2011 (234); Havard, 2008 (221); Earnest et al, 2015 (224)

<b>Revenus</b>	Proportion de personnes habitant dans des HLM	IRIS	INSEE	Données transmises	Logement en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_NPER_RP_LOCHL MV rapporté à P15_NPER_RP	Nombre de personnes des résidences principales HLM louées vides rapporté au nombre de personnes en résidences principales	Holand et Lujala, 2013 (235)				
	Salaire moyen annuel	Commune	INSEE	Données brutes	Salaire net horaire moyen selon la catégorie socioprofessionnelle, le sexe et l'âge en 2015	Salaire net horaire moyen en 2015 (€)	Salaire net horaire moyen en 2015 (€)	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Holand et Lujala, 2013 (235); Pampalon et Raymond, 2003 (217); Earnest et al, 2015 (224); Cox et al, 2006 (244)				
	Revenus médians	Commune	INSEE	Données brutes	Fichier Localisé Social et Fiscal (FILOSoFi) - Année 2015	MED15	Médiane du niveau de vie	Dahan et al, 2016 (242); Rey et al, 2011 (243); Kapral, 2002 (246); Havard, 2008 (221); Grimaud et al, 2011 (241); Earnest et al, 2015 (224); Cox et al, 2006 (244); Brown et al, 2005 (247); Han et al, 2005 (248); Juhasz et al, 2010 (222)				
	Proportion de ménages imposables	Commune	INSEE	Données transmises	Revenus et pauvreté des ménages en 2015 - Dispositif Filosofi	Part des ménages fiscaux imposés (%)	Part des ménages fiscaux imposés (%)					

Proportion de bénéficiaires de la CMU	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (dont bénéficiaires de la CMU-C) en 2017 Quartiers de la politique de la ville 2015	C_CMUC rapporté à C	Population couverte bénéficiaire de la CMU-C rapporté à Population couverte	Cabrera-Barona et al, 2016 (223)
Proportion de bénéficiaires de la CMU mineurs	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (dont bénéficiaires de la CMU-C) en 2017 Quartiers de la politique de la ville 2015	C_17_CMUC rapporté à C	Bénéficiaires de la CMU-C de moins de 18 ans rapporté à Population couverte	
Proportion de bénéficiaires de la CMU entre 25 et 50 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (dont bénéficiaires de la CMU-C) en 2017 Quartiers de la politique de la ville 2015	C_2549_CMUC rapporté à C	Bénéficiaires de la CMU-C de 25 à moins de 50 ans rapporté à Population couverte	

Proportion de bénéficiaires de la CMU entre 50 et 60 ans	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (dont bénéficiaires de la CMU-C) en 2017 Quartiers de la politique de la ville 2015	C_5059_CMUC rapporté à C	Bénéficiaires de la CMU-C de 50 à moins de 60 ans rapporté à Population couverte	
Proportion de bénéficiaires de prestations sociales	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires des prestations légales versées par les CAF (au 31 décembre 2017)	A rapporter à PERCOU	Nombre total d'allocataires rapporté au nombre total de personnes couvertes	Borden et al., 2007 (233); Holand et Lujala, 2013 (235); <i>English Indices of Deprivation</i> (249)
Proportion de bénéficiaires de prestations sociales pour plus de 50% de leurs revenus	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires des prestations légales versées par les CAF (au 31 décembre 2017)	APRES50 rapporté à PERCOU	Nombre total d'allocataires dont le revenu est assuré à plus de 50% par les prestations sociales rapporté au nombre total de personnes couvertes	Borden et al., 2007 (233); Holand et Lujala, 2013 (235); <i>English Indices of Deprivation</i> (249)
Proportion de bénéficiaires de prestations sociales pour 100% de leurs revenus	IRIS	INSEE	Données transmises	Bénéficiaires des prestations légales versées par les CAF (au 31 décembre 2017)	APRES100 rapporté à PERCOU	Nombre total d'allocataires dont le revenu est assuré à plus de 100% par les prestations sociales rapporté au nombre total de personnes couvertes	Borden et al., 2007 (233); Holand et Lujala, 2013 (235); <i>English Indices of Deprivation</i> (249)

		IRIS	INSEE	Données transférées	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS2	Nombre de personnes de 15 ans ou plus Artisans, Commerçants, Chefs d'entreprise rapporté aux actifs	Montaut et Danet, 2011 (198); Cambois et Robine, 2011 (250); Pornet et al, 2012 (229)
<b>Emploi</b>	Proportion d'artisans, chefs d'entreprises	IRIS	INSEE	Données transférées	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS2	Nombre de personnes de 15 ans ou plus Cadres et Professions intellectuelles supérieures rapporté aux actifs	Montaut et Danet, 2011 (198); Cambois et Robine, 2011 (250); Pornet et al, 2012 (229); Lasbeur et al, 2006 (219)
	Proportion de cadres et professions intellectuelles supérieures	IRIS	INSEE	Données transférées	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS3	Nombre de personnes de 15 ans ou plus Ouvriers rapporté aux actifs	Montaut et Danet, 2011 (198); Cambois et Robine, 2011 (250); Rey et al, 2011 (243); Pornet et al, 2012 (229); Carstairs et Morris, 1989 (212); Lasbeur et al, 2006 (219); Kunst, 1998 (251); Havaud, 2008 (221); Grimaud et al, 2011 (241); Dahan et al, 2016 (242); Cox et al, 2006 (244)
	Proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs	IRIS	INSEE	Données transférées	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS6 + C15_POP15P_CS1 + C15_POP15P_CS5	Nombre de personnes de 15 ans ou plus professions intermédiaires rapporté aux actifs	Pornet et al, 2012 (229)
	Proportion de professions intermédiaires	IRIS	INSEE	Données transférées	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS4		

Proportion de retraités	IRIS	INSEE	Données transmises	Population en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	C15_POP15P_CS7	Nombre de personnes de 15 ans ou plus retraités rapporté aux actifs	Pornet et al, 2012 (229)
Proportion de chômage chez les actifs	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_CHOM1564 rapporté à P15_POP1564	Nombre de chômeurs de 15 à 64 ans rapporté à nombre de personnes de 15 à 64 ans rapporté aux actifs	Borden et al., 2007 (233); Holand et al., 2011 (234); Su et al 2015 (236); Rey et al, 2011 (243); Pampalon et Raymond, 2003 (217); Pornet et al, 2012 (229); Carstairs et Morris, 1989 (212); Lasbeur et al, 2006 (219); Townsend, 1987 (210); Grimaud et al, 2011 (241); Dahan et al, 2016 (242); Allik et al, 2016 (220); Rousset et al, 2016 (239); Wan et Su, 2017 (213) ; Juhasz et al, 2010 (222)
Proportion de titulaire d'un CDI chez les actifs	IRIS	INSEE	Données transmises	Activité des résidents en 2015 Recensement de la population - Base infracommunale (IRIS)	P15_SAL15P_CDI rapporté à P15_POP1564	Nombre de personnes salariées de 15 ans ou plus titulaires de la fonction publique ou d'un contrat à durée indéterminée rapporté aux actifs	Lasbeur et al, 2006 (219)

**Equipements de santé**

<p>Proportion de professions médicales et paramédicales par habitant (hors généralistes) /pour 1000 habitants</p>	<p>IRIS</p>	<p>INSEE</p>	<p>Données créées sous ArcGis</p>	<p>Base Permanente des Equipements (BPE) 2017</p>	<p>Spécialiste en cardiologie +                      Spécialiste en dermatologie +                      Spécialiste en gastro-entérologie                      hépatologie +                      Spécialiste en psychiatrie +                      Spécialiste en ophtalmologie +                      Ergothérapeute +                      Psychomotricien +                      Spécialiste en ORL +                      Spécialiste en pédiatrie + Spécialiste en pneumologie +                      Spécialiste en radiodiagnostic et stomalogie + Spécialiste en imagerie médicale +                      Spécialiste en stomalogie +                      Spécialiste en gynécologie +                      Chirurgien dentiste +                      Sage-femme +                      Infirmier +                      Masseur-kinésithérapeute +                      Orthophoniste +                      Orthoptiste +                      Pedicure podologue +                      Audio-prothésiste +                      Manipulateur ERM +</p>	<p>Spécialiste en cardiologie +                      Spécialiste en dermatologie +                      Spécialiste en gastro-entérologie hépatologie +                      Spécialiste en psychiatrie +                      Spécialiste en ophtalmologie +                      Ergothérapeute +                      Psychomotricien +                      Spécialiste en ORL +                      Spécialiste en pédiatrie +                      Spécialiste en pneumologie +                      Spécialiste en radiodiagnostic et imagerie médicale +                      Spécialiste en stomalogie +                      Spécialiste en gynécologie +                      Chirurgien dentiste +                      Sage-femme +                      Infirmier +                      Masseur-kinésithérapeute +                      Orthophoniste +                      Orthoptiste +                      Pedicure podologue +                      Audio-prothésiste +                      Manipulateur ERM +                      Diététicien +                      Psychologue pour 1000 habitants</p>	<p>Borden et al., 2007 (233);                      Holand et al., 2011 (234);                      Holand et Lujala, 2013 (235)</p>
---	-------------	--------------	-----------------------------------	---	---	---	---

Diététicien +  
Psychologue rapporté  
à P15\_POP

Nombre de maisons de santé pluridisciplinaires pour 1000 habitants	IRIS	INSEE	Données créées sous ArcGis	Base Permanente des Equipements (BPE) 2017	Maison de santé pluridisciplinaires	Nombre de maisons de santé pluridisciplinaires pour 1000 habitants	
Nombre d'établissements de santé pour 1000 habitants	IRIS	INSEE	Données créées sous ArcGis	Base Permanente des Equipements (BPE) 2017	Etablissements de santé court séjour + Etablissements de santé moyen séjour + Etablissements de santé long séjour + Etablissement psychiatrique	Etablissements de santé court séjour, moyen séjour, long séjour et psychiatrique pour 1000 habitants	Borden et al., 2007 (233)
Densité de généralistes/1000 habitants	IRIS	INSEE	Données créées sous ArcGis	Base Permanente des Equipements (BPE) 2017	Médecin omnipraticien rapporté à P15_POP	Nombre de généraliste par rapport à la population rapportée à 1000 habitants	
Nombre d'établissements scolaires/pour 1000 habitants de moins de 18 ans	IRIS	INSEE	Données créées sous ArcGis	Base Permanente des Equipements (BPE) 2017	NB_C101 + NB_C104 + NB_C201 + NB_C301 + NB_C302	Ecoles maternelles, école élémentaire, collèges, lycées général, professionnel et technologique pour 1000 habitants	<i>English Indices of Deprivation</i> (249)
Etablissements pour personnes âgées/pour	IRIS	FINES	Données créées sous ArcGis	Extraction Atlas Santé ARS	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Âgées	Maisons de retraites, EHPAD, EHPA, Centre de jour pour 1000 habitants	



### 2.3. Analyse statistique : quelles variables pour expliquer l'incidence d'AVC ?

Les analyses de régression permettent d'estimer l'association, dans ce cas géographique, entre des variables socioéconomiques et l'occurrence de survenue. Dans notre cas, nous disposons de petites unités spatiales d'analyse, l'IRIS ou la commune, et du nombre d'AVC, ce qui suppose d'utiliser un modèle GLM (modèle linéaire généralisé de l'anglais *Generalized Linear Model*) de régression log-linéaire de Poisson (116). La variable dépendante est le nombre d'AVC, qui est une variable de comptage (valeurs entières positives et nulles), qui suit une distribution de Poisson étant donné que la majorité des IRIS ont un petit nombre d'AVC et la minorité un grand nombre. Une régression linéaire multiple aurait pu être utilisée, mais les postulats de la régression linéaire multiple ne seront pas respectés, c'est-à-dire la normalité des résidus. En outre, les valeurs estimées par le modèle ne seront pas nécessairement des valeurs entières et positives. Tout cela explique que la régression linéaire n'est pas adaptée. Le fait que les AVC suivent une loi de Poisson signifie que la variance des résidus n'est pas constante mais proportionnelle aux comptages moyens prédits par le modèle. La loi de Poisson se formule comme suit :  $P(Y = k) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^k}{k!}$

Où  $\lambda$  est un réel et  $Y$  une variable aléatoire réelle,  $Y \sim P(\lambda(x))$  si et seulement si quelque que soit l'entier naturel  $k$ . En conséquence on a  $E(Y) = V(Y) = \lambda$

La régression de Poisson permet d'expliquer la probabilité inconnue de survenue d'un AVC en fonction des variables sélectionnées et leur importance dans le modèle explicatif. La régression log-linéaire de Poisson s'applique lorsqu'il n'y a pas de sur-dispersion des observations, c'est-à-dire lorsque la variance est supérieure à la moyenne de la loi de Poisson. Une dispersion anormale des valeurs a pour conséquence une exagération de la significativité des coefficients associés à chaque valeur explicative. Ainsi, un test de sur-dispersion est réalisé. Si la  $p$ -value calculée est supérieure à 0,05, l'hypothèse nulle, selon laquelle les données sont distribuées selon une loi de poisson, ne peut être rejetée. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel *XLSTAT 2019.1.2* (Addinsoft (2019). *XLSTAT statistical and data analysis solution*. Long Island, NY, USA. <https://www.xlstat.com>).

L'objectif est d'estimer la probabilité inconnue de faire un AVC pour tout  $k \in \mathbb{N}$  à l'aide des variables explicatives :

$$p_k(x) = \mathbb{P}(\{Y = k\} | \{(x_1, \dots, x_p) = x\}) \quad , x = (x_1, \dots, x_p)$$

Où  $Y$  sont les valeurs entières de comptage des AVC en fonction des  $p$  autres variables explicatives  $X$ . Les  $n$  observations de  $Y$  et  $X$  sont notées  $(y_1, x_{1,1}, \dots, x_{p,1}), \dots, (y_n, x_{1,n}, \dots, x_{p,n})$ .

La régression log-linéaire de Poisson s'écrit selon la formule suivante :

$$\log(\lambda(x)) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p$$

Où  $Y \sim P(\lambda(x))$  est la réalisation de la variable endogène, à expliquer,  $Y$  et  $\beta_i$  le coefficient associé à la  $x_i$  variable explicative

Mais également selon la formule suivante :  $y = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)$

La méthode du maximum de vraisemblance est utilisée pour estimer les coefficients  $\beta_i$ . L'influence est testée grâce au test de Wald, la valeur de la  $p$ -value donne le niveau de significativité de l'influence de  $X$  sur  $Y$ . Contrairement à la régression linéaire, une solution analytique exacte n'existe pas pour la régression log-linéaire de Poisson. Ainsi, un algorithme itératif doit être utilisé. *XLSTAT* utilise un algorithme de Newton-Raphson.

Une variable de décalage (*offset*) a été incluse dans le modèle. Cette variable  $T$  explique proportionnellement la variable de comptage  $Y$ . Dans notre cas, la variable de décalage est le log de la population de l'IRIS. Ainsi, l'objectif est d'estimer la probabilité inconnue de faire un AVC pour tout  $k \in \mathbb{N}$  à l'aide des variables explicatives :

$$p_k(t, x) = \mathbb{P}(\{Y = k\} | \{(T_1, X_1, \dots, X_p) = (t, x)\}) \quad , x = (x_1, \dots, x_p) \quad , t \in \mathbb{R}$$

Où  $Y$  sont les valeurs entières de comptage des AVC en fonction des  $p$  autres variables explicatives  $X$ .

La régression log-linéaire de Poisson s'écrit ainsi selon la formule suivante :

$$\log\left(\frac{\lambda(t, x)}{t}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p$$

Où  $Y \sim P(\lambda(t, x))$  est la réalisation de la variable endogène, à expliquer,  $Y$  et  $\beta_i$  le coefficient associé à la  $x_i$  variable explicative

Mais également selon la formule suivante :

$$\lambda(t, x) = t \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p) = \exp(\ln(t) + \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)$$

Où la quantité  $\ln(t)$  est la variable de décalage (*offset*).

Les variables doivent être sélectionnées afin de déterminer les meilleures combinaisons de variables et de supprimer toute colinéarité. Dans un premier temps, à l'aide du test de Shapiro-Wilk (148) la normalité des variables explicatives a été testée. Les variables ne suivant pas une loi normale, une matrice de corrélation de Spearman a été utilisée pour supprimer les variables ayant une relation linéaire entre elles. Les variables avec un  $R^2$  supérieur à 0,7 sont supprimées (*p-value* significative à 5%) (252,253), un  $R^2$  valant 1 signifie qu'il existe une relation linéaire entre les variables. La multicolinéarité est ensuite testée à l'aide du VIF (*Variance Inflation Factor*) qui est égal à l'inverse de la tolérance. Il donne une valeur qui mesure dans quelle proportion la variance d'un coefficient de régression est augmentée en raison de la colinéarité (254). Les variables avec un VIF supérieur à 10 ont été supprimées du modèle (255).

D'autre part, une seconde régression log-linéaire de Poisson a été utilisée avec comme seule variable explicative du nombre d'AVC, l'EDI. Cela nous a permis de connaître l'importance de l'EDI comme variable explicative. Ainsi, il était possible de savoir si un indice composite, développé dans le cadre d'une méthode générale de mesure des ISS, permet d'expliquer à part égale la survenue d'AVC qu'une méthode utilisant plusieurs variables explicatives sélectionnées pour cette dite pathologie. Le log de la population a également été utilisé comme *offset*, un test de sur-dispersion a été réalisé.

### 3. Expliquer la répartition temporelle des AVC

#### 3.1. Existe-t-il des logiques temporelles selon les pathologies ?

##### 3.1.1. Etat des lieux de la littérature

Les inégalités sociales de santé peuvent expliquer la répartition spatiale des AVC. Ces ISS sont également liées aux expositions environnementales. En effet, un certain nombre d'études ont étudié le lien entre niveau de défaveur et niveau d'exposition (170,256–260),

lien dans certains cas positif (199,261). Cependant, des logiques temporelles peuvent également exister, permettant d'expliquer la survenue d'une pathologie. Cette temporalité est due à des facteurs extérieurs explicatifs. Ces facteurs peuvent notamment être d'ordre météorologiques ou environnementaux, tels que la pollution (191,262–266). L'étude de Gantelet par exemple (267), en 2016, a montré un lien entre changement de temps avec variation de la pression atmosphérique (PA). Ainsi, dans le cas de conditions dépressionnaires avec augmentation rapide de la PA, le risque de développer un pneumothorax spontané (PS) était plus élevé.

Pour ce qui est des AVC, la relation pouvant exister avec les polluants atmosphériques est de plus en plus étudiée, notamment entre risque d'AVC et pic de pollution et concentration en particules en suspension (PM) (171,268–278). Cependant, les études étudiant une éventuelle relation entre variable climatique et AVC sont assez récentes et s'intéressent principalement aux variations de températures (279).

### **3.1.2. Facteurs explicatifs : exposition environnementale**

Les principales variables environnementales utilisées dans la littérature pour montrer un lien avec un risque de survenue, de mortalité ou d'hospitalisation pour l'AVC sont présentées dans le tableau qui suit (Tableau 13). La revue de la bibliographie des variables retenues comme variables explicatives est non exhaustive. Cependant, cette revue permet de se rendre compte que certains facteurs sont bien plus étudiés que d'autres. C'est notamment le cas des particules fines, particules en suspension dans l'air qui du fait de leur faible taille (l'ordre du micron) pénètrent facilement dans les poumons. L'effet de ces particules est couramment étudié en santé, pas seulement dans le cas de l'AVC (280–282). Le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et l'ozone sont également des facteurs explicatifs très étudiés dans les études répertoriées sur le sujet. La disponibilité des données et leur qualité pour le traitement statistique peuvent également influencer le choix pour la sélection de données explicatives à étudier.

Variable	Référence bibliographique
<b>Particules fines (PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>)</b>	<p>Vivanco-Hidalgo et al, 2018 (274) ; Han et al, 2015 (275) ; Mechtouff et al, 2012 (276) ; Amancio et Nascimento, 2014 (268) ; Arbex et al, 2010 (262) ; Feigin et al, 2018 (281) ; Maheswaran, 2016 (269) ; Scheers et al, 2015 (277) ; Hu et al, 2008 (171) ; Jerrett et al, 2013 (283) ; Lipsett et al, 2011 (284) ; Miller et al, 2007 (285) ; Ueda et al, 2012 (286) ; Wellenius et al, 2005 (278) ; Atkinson et al, 2013 (287) ; Chen et al, 2013 (288) ; Hong et al, 2002 (289,290) ; Kan et al, 2003 (291) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Li et al, 2011 (293) ; Qian et al, 2008 (294) ; Chan et al, 2006 (295) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Larrieu et al, 2007 (297) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Maten et Brook, 2011 (273) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Johnson et al, 2010 (300)</p>
<b>Ozone (O<sub>3</sub>)</b>	<p>Mechtouff et al, 2012 (276) ; Amancio et Nascimento, 2014 (268) ; Jerrett et al, 2013 (283) ; Atkinson et al, 2013 (287) ; Hong et al, 2002 (289,290) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Chan et al, 2006 (295) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Miller et al, 2007 (285) ; Larrieu et al, 2007 (297) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301) ; Johnson et al, 2010 (300)</p>
<b>Monoxyde de carbone (CO)</b>	<p>Wellenius et al, 2005 (278) ; Hong et al, 2002 (289,290) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Chan et al, 2006 (295) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Lipsett et al, 2011 (284) ; Miller et al, 2007 (285) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301) ; Johnson et al, 2010 (300)</p>

<b>Dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>)</b>	<p>Mechtouff et al, 2012 (276) ; Amancio et Nascimento, 2014 (268) ; Wellenius et al, 2005 (278) ; Atkinson et al, 2013 (287) ; Chen et al, 2013 (288) ; Hong et al, 2002 (289,290) ; Kan et al, 2003 (291) ; Qian et al, 2008 (294) ; Chan et al, 2006 (295) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Lipsett et al, 2011 (284) ; Miller et al, 2007 (285) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301) ; Johnson et al, 2010 (300)</p>
<b>Dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)</b>	<p>Han et al, 2015 (275) ; Mechtouff et al, 2012 (276) ; Jerrett et al, 2013 (283) ; Wellenius et al, 2005 (278) ; Atkinson et al, 2013 (287) ; Chen et al, 2013 (288) ; Hong et al, 2002 (289,290) ; Kan et al, 2003 (291) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Qian et al, 2008 (294) ; Chan et al, 2006 (295) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Lipsett et al, 2011 (284) ; Miller et al, 2007 (285) ; Larrieu et al, 2007 (297) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301) ; Yorifuji et al, 2013 (302) ; Oudin et al, 2011 (303) ; Johnson et al, 2010 (300) ; Johnson et al, 2013 (304) ; Sorensen et al, 2014 (305)</p>
<b>Fumée noire</b>	<p>Le Tertre et al, 2002 (296) ; Hoek et al, 2001 (298) ; Ballester et al, 2001 (301)</p>
<b>Température</b>	<p>Mechtouff et al, 2012 (276) ; Arbex et al, 2010 (262) ; Wellenius et al, 2005 (278) ; Li et al, 2011 (293) ; Qian et al, 2008 (294) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Han et al, 2015 (275) ; Kan et al, 2003 (291) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Chan et al, 2006 (295) ; Chen et al, 2013 (288) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301) ; Aylin et al, 2001 (170) ; Lichtman et al, 2016 (279)</p>

<b>Humidité</b>	Mechtouff et al, 2012 (276) ; Arbex et al, 2010 (262) ; Han et al, 2015 (275) ; Le Tertre et al, 2002 (296) ; Kan et al, 2003 (291) ; Kettunen et al, 2007 (292) ; Henrotin et al, 2007 (299) ; Ballester et al, 2001 (301)
<b>Pression atmosphérique</b>	Mechtouff et al, 2012 (276) ; Kettunen et al, 2007 (292)
<b>Pollution sonore</b>	Sorensen et al, 2014 (305) ; Vivanco-Hidalgo et al, 2018 (274)

*Tableau 13 : Tableau récapitulatif des variables de la littérature utilisées comme facteurs explicatifs*

## 3.2. La temporalité des AVC

### 3.2.1. Les données épidémiologiques traitées

Comme pour les études portant sur la répartition spatiale et ses facteurs explicatifs, l'analyse temporelle a été réalisée sur les patients de la cohorte STROKE 69, inclus entre le 06 novembre 2015 et le 31 décembre 2016. Au total, 2184 patients ont été sélectionnés parmi les 3442 de la cohorte (Figure 97). Nous disposons d'une adresse de résidence connue dans le Rhône, au minimum le code postal et la commune, pour ces patients. De plus, ces patients ont été sélectionnés en fonction de leur diagnostic final confirmé : AVC ischémique, AVC hémorragique ou AIT. Les patients ont également été échantillonnés selon leur lieu de résidence en échelles d'études : Rhône (n=2184), Grand Lyon (n=1641), Lyon (n=618).

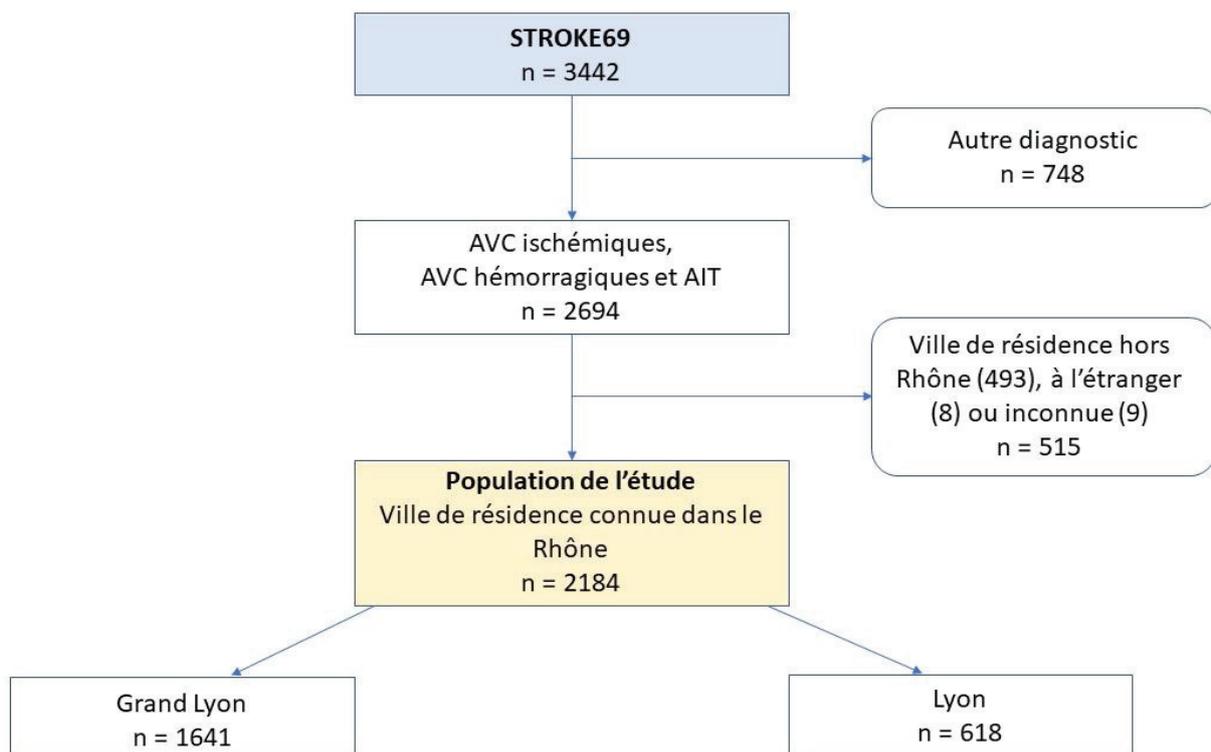


Figure 97 : Organigramme des patients de STROKE 69 sélectionnés pour l'étude de l'analyse temporelle des AVC

### 3.2.2. Les bases de données exploitables des variables explicatives

D'après la bibliographie existante sur le sujet et les données disponibles pour notre territoire d'étude, des données relatives à la qualité de l'air et aux conditions climatiques sont retenues pour notre étude. Ces données sont mesurées par deux organismes différents : Atmo Auvergne Rhône-Alpes et Météo France.

Atmo Auvergne Rhône-Alpes est un observatoire pour la surveillance et l'information sur la qualité de l'air dans la région. Atmo est agréée par le Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie. Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2016, suite à la réforme des régions introduite par la loi NOTRe (Nouvelle Organisation Territoriale de la République), les observatoires de la qualité de l'air d'Auvergne et de Rhône-Alpes ont fusionné. Atmo a différentes missions parmi lesquelles :

- surveiller la qualité de l'air et fournir des données,
- accompagner les décideurs pour la mise en place de plan d'action (plan d'aménagement, d'urbanisme, etc.) et en situation d'urgence (pic de pollution, incident industriel),
- communiquer et fournir des rapports sur la qualité de l'air.

Atmo Auvergne Rhône-Alpes dispose d'un réseau régional de 96 stations de mesure permanentes sur les 12 départements. Ces stations fonctionnent 24h/24 et 7 jours/7. Elles permettent de mesurer les concentrations de différents polluants, réglementés ou non. Selon les polluants, le suivi est réalisé en temps réel ou en fonction de prélèvements qui font l'objet d'analyses en laboratoire (306).

L'organisme de météorologie de Météo France à Bron correspond à la DIRCE (Direction Interrégionale Centre Est). Cet organisme dispose de stations fonctionnelles automatiques permettant de relever des variables climatiques. Dans le Rhône la station automatique permettant de mesurer ces variables climatiques est située à Bron.

### 3.3. Les variables retenues

Les variables retenues pour l'analyse sont les suivantes :

- Les variables relatives à la qualité de l'air :
  - Particules fines : issues de toutes les combustions liées aux activités industrielles ou domestiques et aux transports, ainsi qu'aux activités agricoles ou travaux. Ces particules sont classées en fonction de leur taille : PM<sub>10</sub> pour les particules de diamètre inférieur à 10 µm (micron) et PM<sub>2,5</sub> pour celles de diamètre inférieur à 2,5 µm.
  - NO : le monoxyde d'azote. Il est rejeté par les pots d'échappements des voitures. Il s'oxyde dans l'air et se transforme en dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>).
  - NO<sub>2</sub> : c'est très majoritairement un polluant secondaire (c'est-à-dire issu d'une transformation chimique en réaction avec d'autres polluants). Il est majoritairement issu de la combustion d'énergies fossiles (moteurs des véhicules automobiles et des bateaux, chauffage, production d'électricité).
  - O<sub>3</sub> : l'ozone. Il n'est pas directement rejeté par une source de pollution (gaz d'échappement ou fumées d'usine). Il est formé suite à une réaction chimique initiée par les rayons ultraviolets (UV) du soleil sur les polluants dits « précurseurs » (oxydes d'azote NO<sub>x</sub> et composés organiques volatils).
  - SO<sub>2</sub> : le dioxyde de soufre. Il s'agit d'un polluant essentiellement industriel. Il est principalement émis par les centrales thermiques, les grosses installations de combustion industrielles, l'automobile et les unités de chauffage individuel et collectif. Au contact de l'humidité, il se transforme en dioxyde de soufre, participant au phénomène des pluies acides.
  - Indice ATMO : c'est un indice national de qualité de l'air calculé chaque jour, mis en place à l'initiative du Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement depuis 1995. Il est calculé pour les agglomérations de plus de 100 000 habitants. Son calcul s'appuie sur les mesures aux stations permanentes de fond (éloignées de toute source de pollution). L'indice est calculé grâce aux mesures de SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub>. Il varie de 1 (très bonne qualité de l'air) à 10. L'indice ATMO est déterminé à partir de niveaux mesurés durant la journée, par stations de mesures de la pollution de fond urbaines et périurbaines.
- Les variables climatiques, mesurées quotidiennement :
  - Températures maximales et minimales

- Pression atmosphérique
- Humidité relative maximale et minimale
- Vent : direction et orientation
- Insolation : ou plutôt durée d'insolation qui correspond à la somme des intervalles de temps durant lesquels un objet fixe est soumis à insolation ( $\geq 120 \text{ watts/m}^2$ )
- Durée des précipitations : La durée est exprimée en minutes par jour et correspond au temps de chute de pluie.
- Hauteur des précipitations : La mesure de l'épaisseur d'eau recouvrant la surface du sol, effectuée par des pluviomètres, définit la hauteur de précipitation observée. Cette quantité s'exprime en millimètres (ou en centimètres), un millimètre étant considéré comme équivalent à un litre par mètre carré.
- Rayonnement global : la puissance énergétique solaire reçue, exprimé en  $\text{J/cm}^2$
- Occurrences de brouillard, de neige, d'orage, de grésil, de grêle et d'éclair
- Les variables calendaires :
  - Jours : jours de semaine (lundi à vendredi) et jours de week-end (samedi, dimanche)
  - Mois
  - Saisons : printemps (21/03/2016 au 20/06/2016), été (21/06/2016 au 20/09/2016), automne (06/11/2015 au 20/12/2015 et du 21/09/2016 au 20/12/2016), hiver (21/12/2015 au 20/03/2016 et du 21/12/2016 au 31/12/2016)

### 3.4. Les analyses statistiques

L'analyse statistique a fait l'objet de deux approches différentes. Dans un premier temps, la temporalité des AVC en fonction des jours de la semaine, des mois et de la saisonnalité a été étudiée afin de savoir si des périodes sont plus propices que d'autres à la survenue d'AVC. Les AVC ont été sélectionnés en fonction du jour de la semaine, du mois et de la saison auxquels ils sont survenus et triés afin de permettre de comparer les échantillons en fonction

de ces facteurs. La distribution des échantillons ne suivait pas une loi normale, normalité testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk (148). Ainsi, le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis (307), permettant de comparer plusieurs échantillons indépendants, a été utilisé pour savoir si une différence existe entre les échantillons en fonction du jour, du mois ou de la saison. Ce test permet de tester l'hypothèse nulle suivant laquelle les différents échantillons à comparer sont issus de la même distribution ou de distributions identiques au sens du paramètre de position (le paramètre de position est conceptuellement proche de la médiane, mais le test de Kruskal-Wallis prend en compte plus d'information que la position au seul sens de la médiane). Ainsi, si  $M_i$  est le paramètre de position de l'échantillon  $i$ , les hypothèses nulle  $H_0$  et alternative  $H_a$  du test de Kruskal-Wallis sont les suivantes :

- $H_0 : M_1 = M_2 = M_k$
- $H_a$  : il existe au moins un couple  $(i, j)$ , tel que  $M_i \neq M_j$

Le test de Kruskal-Wallis se base sur le rang des valeurs. Ainsi, le calcul de la statistique  $K$  de Kruskal-Wallis est le suivant :

$$K = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1)$$

Où  $n_i$  est la taille de l'échantillon  $i$ ,  $N$  la somme des  $n_i$  et  $R_i$  la sommes des rangs pour l'échantillon  $i$  parmi l'ensemble des échantillons. Lorsqu'il y a des *ex aequo*, le rang moyen des observations est utilisé. La statistique  $K$  est asymptotiquement distribuée suivant une loi du  $\text{Khi}^2$  à  $(k - 1)$  degrés de liberté.

Si l'hypothèse nulle est rejetée (*p-value* significative), une comparaison multiple par paire est réalisée afin d'identifier les échantillons différents des autres à l'aide de la méthode de Dunn (308) qui compare la moyenne des rangs.

Par ailleurs, durant la période d'inclusion, un pic de pollution significatif a été mesuré. Ce pic de pollution aux particules fines  $\text{PM}_{10}$  a été enregistré entre le 30 novembre 2016 et le 4 janvier 2017, avec des valeurs de  $\text{PM}_{10}$  ayant dépassées le seuil d'information et de recommandations dans certaines zones, et notamment la Métropole. Ce pic de pollution a des causes multiples, dont environ 50% dû à la combustion du chauffage et des transports routiers, associée à des conditions météorologiques froides et stables (absence de vent et inversion de températures) (309). Lyon et son agglomération ont compté 17 jours avec des

valeurs supérieures au seuil d'information ( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Le test de Kruskal-Wallis a également été utilisé afin de comparer les échantillons d'AVC avant, pendant et après ce pic de pollution. La période d'inclusion des patients s'arrêtait au 31 décembre 2016, avant la fin de période de pic définie par Atmo Auvergne-Rhône-Alpes. Cependant, les jours durant lesquels les seuils de  $\text{PM}_{10}$  ont été les plus élevés étaient du 30 novembre au 16 décembre 2016. C'est cette période qui a été choisie comme période de référence pour comparer les échantillons d'AVC.

Dans un second temps, les facteurs explicatifs de la série chronologique d'AVC ont été étudiés. Comme pour l'analyse des facteurs explicatifs spatiaux de survenue d'AVC, une régression de log-linéaire de Poisson a été faite, étant donné que le nombre d'AVC correspond à une variable de comptage (entières positives et nulles) et que la majorité des jours ont peu d'AVC et la minorité un grand nombre. Des variables qualitatives (jour, mois, semaine, occurrence de brouillard, neige et orage) et quantitatives (qualité de l'air et climat) ont été intégrées à la régression comme variables explicatives. Une dispersion anormale des valeurs ayant pour conséquence une exagération de la significativité des coefficients associés à chaque valeur explicative, un test de sur-dispersion est réalisé avec la régression de Poisson. La méthode du maximum de vraisemblance est utilisée pour estimer les coefficients de chaque variable explicative. L'influence est testée grâce au test de Wald, la valeur de la *p-value* donne le niveau de significativité de l'influence des variables les unes par rapport aux autres. Contrairement à la régression linéaire, une solution analytique exacte n'existe pas pour la régression log-linéaire de Poisson. Ainsi, un algorithme itératif doit être utilisé. *XLSTAT* utilise un algorithme de Newton-Raphson (310).

Une sélection des variables afin de déterminer les meilleures combinaisons et supprimer toute colinéarité est nécessaire. A l'aide du test de Shapiro-Wilk (148) la normalité des variables explicatives a été testée. Les variables ne suivant pas une loi normale, une matrice de corrélation de Spearman a été utilisée pour supprimer les variables ayant une relation linéaire entre elles. Les variables avec un  $R^2$  supérieur à 0,7 (252,253) ont été supprimées. La multicolinéarité a ensuite été testée à l'aide du VIF (*Variance Inflation Factor*) qui est égal à l'inverse de la tolérance. Les variables avec un VIF supérieur à 7 ont été supprimées du modèle (255).

Par ailleurs, la régression a été réalisée pour les valeurs de variables explicatives le jour même de survenue de l'AVC, mais également pour la moyenne de ces variables pour les 3 et

7 jours précédents. Les effets des polluants sur la santé peuvent survenir plusieurs jours après l'exposition (268,289,297), ainsi, nous supposons qu'il en est peut-être de même pour l'AVC.

Les facteurs potentiellement explicatifs de l'AVC sont nombreux et l'AVC semble avoir des explications à sa survenue à la fois spatiales et temporelles. Le chapitre suivant a pour objectif de présenter les résultats des différentes analyses, permettant ainsi de définir des hypothèses quant au risque de survenue d'un AVC.



## **Chapitre 2. La distribution des AVC en région Rhône-Alpes : quels facteurs pour expliquer la sur-incidence ?**

### **1. Caractériser la répartition spatiale des AVC : existe-t-il des clusters ?**

#### **1.1. STROKE 69 : des résultats significatifs pour les AVC survenus chez les moins de 65 ans**

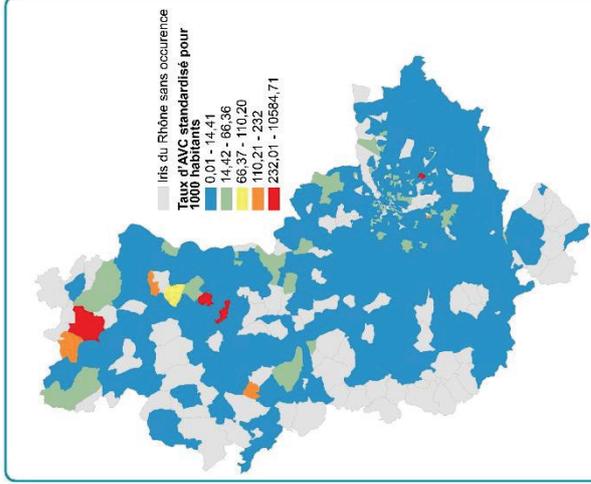
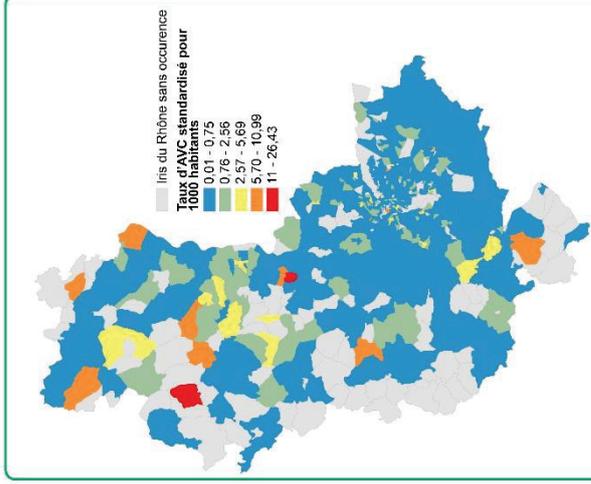
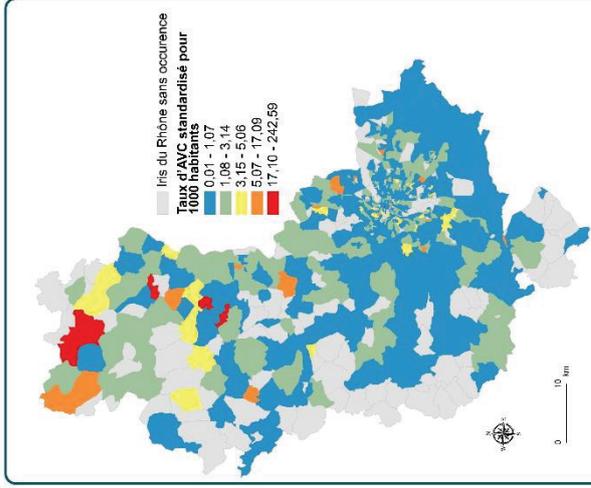
Dans un premier temps, une analyse a été réalisée afin de décrire les patients de la cohorte et leur répartition en fonction de la pathologie, de l'âge et du sexe. Parmi ces patients, 1467 ont été diagnostiqués avec un AVC (ischémique ou hémorragique) et 712 avec un AIT. La proportion d'AVC et AIT est plus élevée chez les patients de plus de 75 ans, indépendamment du sexe. Cependant, au-delà de 85 ans, la proportion de femmes est plus élevée (44.8% vs 19.4% pour les IC ; 47.3 % vs 20.7 % pour les AVC hémorragiques ; 33.8% vs 15.6 % pour les AIT). Une explication pourrait être l'espérance de vie plus importante des femmes par rapport aux hommes. L'âge moyen de survenue d'un AIT est plus faible pour un AIT (71,8 ans) que pour un AVC (75,5 ans), indépendamment du sexe.

Les taux d'incidence ont été calculés par IRIS et standardisés (SIR). Ces taux standardisés ont été calculés pour 1000 habitants en fonction de la population générale de l'IRIS, mais également pour les moins de 65 ans et les plus de 65 ans de l'IRIS. Ces taux ont été calculés pour les AVC, sans distinction entre hémorragique et ischémique, et les AIT, ainsi qu'uniquement pour les IC et AIT. Une première observation porte sur le nombre d'IRIS sans occurrence. En effet, parmi les 769 IRIS du Rhône, 154 n'enregistrent aucun AVC, soit 20 % des IRIS et 10 % de la population du Rhône (Figure 98). Une très grande majorité de la population du département est donc impactée par le risque de survenue d'un AVC.

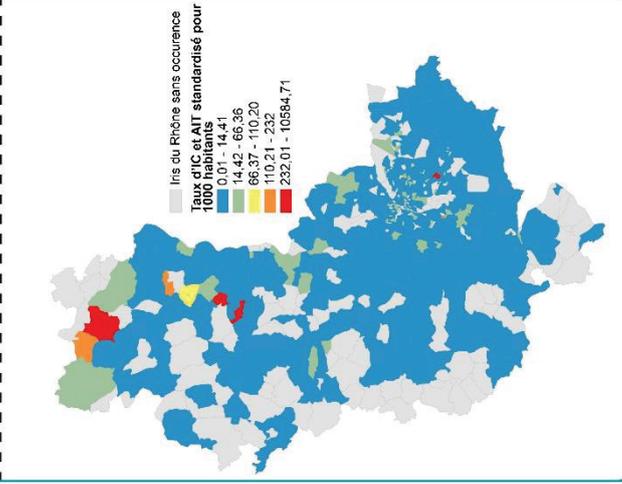
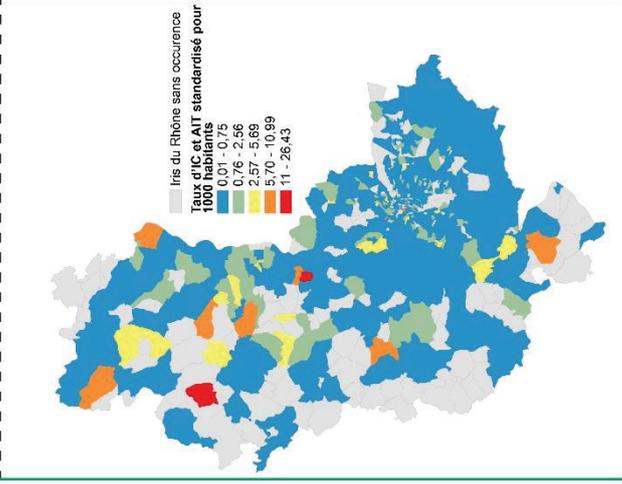
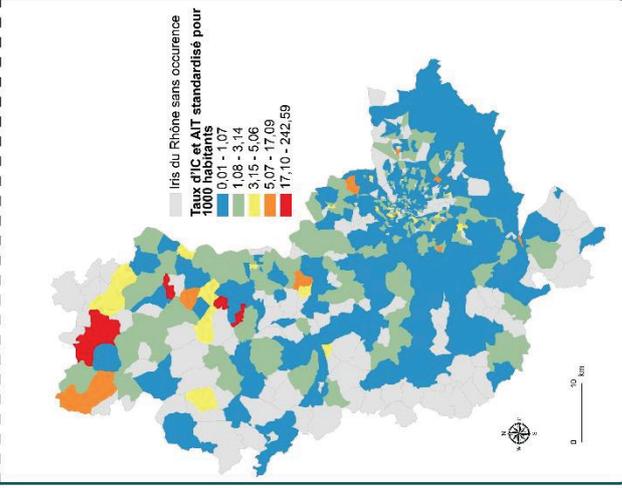
En outre, les taux d'incidence paraissent plus faibles dans le sud du département par rapport au nord. Il n'existe pas de différences notables entre les deux échantillons en fonction du diagnostic. Ainsi, les valeurs les plus élevées correspondent aux taux d'incidence des IC et

AIT. Les taux standardisés sont élevés chez les plus de 65 ans du fait de la faible proportion de personnes âgées dans certaines communes par rapport au nombre d'AVC. C'est le cas des trois communes situées à l'extrême nord du département : Ouroux, Saint-Mamert et Saint-Christophe (Figure 98). Par ailleurs, un certain nombre de patients sont pris en charge en maison de retraite, la présence de ce type d'équipement engendre une sur-représentation démographique importante de personnes âgées dans ces communes. Cela explique une incidence très élevée par rapport à la proportion de personnes de plus de 65 ans recensées dans ces communes. C'est par exemple le cas de Montmelas Saint Sorlin, au nord-ouest de Villefranche-sur-Saône, avec un taux standardisé de 314 AVC pour 1000 habitants. Parmi les six patients résidents dans cette commune, cinq ont été pris en charge dans la maison de retraite de la commune. Cependant, dans le cas de Salles-Arbuissonnas-en-Beaujolais, au nord de Villefranche-sur-Saône, le taux standardisé de 339 AVC pour 1000 habitants ne peut s'expliquer par la présence d'une maison de retraite puisque les six patients ayant fait un AVC ou un AIT proviennent d'adresses distinctes sur la commune. Parmi les moins de 65 ans, des différences spatiales d'incidence semblent également exister. Ainsi, des communes ayant des taux standardisés élevés sont également visibles dans la partie nord du département, mais également plus au sud avec les villes de Saint-Laurent-d'Agny, Chassagny et Echalas notamment. Pour ce qui est de la valeur extrême de 10 584 AVC pour 1000 habitants dans l'IRIS du 1<sup>er</sup> arrondissement lyonnais « Louis Pradel », il s'agit d'une valeur aberrante due aux données du recensement. En effet, d'après les données de recensement de population fournies par l'INSEE, cet IRIS ne compte que 60 habitants dont 3 de plus de 65 ans. Ces valeurs posent question lorsque l'on sait que cet IRIS est situé dans la zone centre de Lyon, où les densités de population sont les plus élevées.

AVC hémorragiques, AVC ischémiques et AIT de la cohorte STROKE 69



AVC ischémiques et AIT de la co-  
horte STROKE 69



Tous les patients de STROKE69 résident dans le Rhône

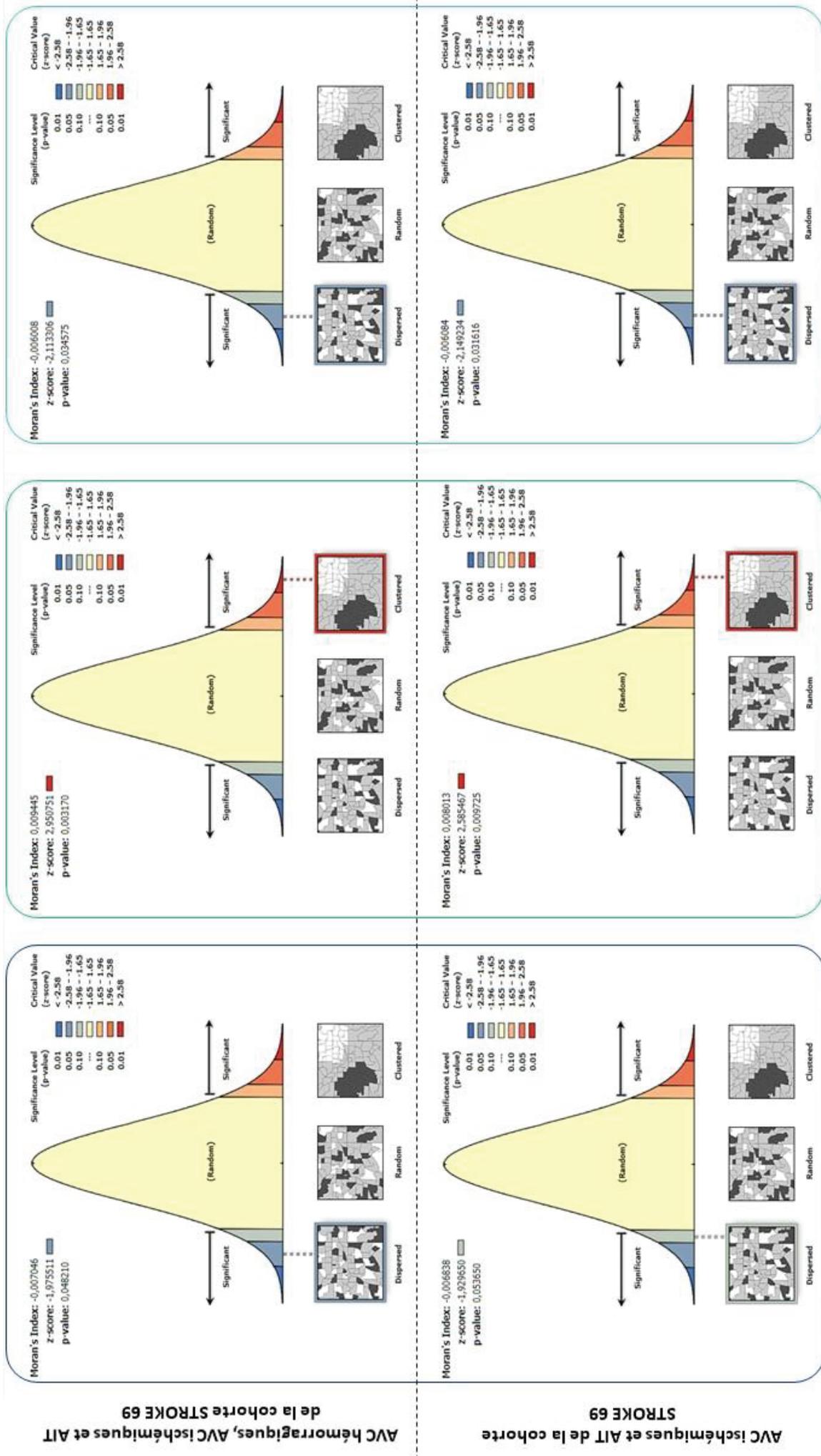
Patients de moins de 65 ans de STROKE69 résident dans le Rhône

Patients de plus de 65 ans de STROKE69 résident dans le Rhône

Figure 98 : Taux standardisés d'AVC et AIT par IRIS dans le Rhône selon l'âge et le diagnostic (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019

La question est donc de savoir s'il existe des formes de répartition spatiale spécifique d'incidence d'AVC, notamment en fonction du diagnostic et de l'âge des patients. Afin d'identifier ces logiques spatiales, il a été fait recours à des indices globaux d'autocorrélation spatiales. Les indices retenus pour nos analyses ont été calculés selon la méthode de la distance inverse, méthode adaptée aux données continues. Ce concept spatial permet de calculer l'influence d'une entités par rapport à une autre de telle sorte que l'influence décline avec la distance (311). Grâce à cette conceptualisation spatiale, chaque entité est potentiellement voisine de toutes les autres. Une distance seuil a été renseignée de 10 km permettant de garantir que chaque entité possède au moins un voisin et ainsi permettre aux tests statistiques des indices globaux d'être calculés correctement.

Le premier indice global est l'indice de Moran (Moran I). Après calcul à partir des taux d'incidence standardisés, nous observons des distributions identiques peut importante l'échantillonnage basé sur le diagnostic (Figure 99). Cependant, en fonction de l'âge des patients, la distribution spatiale varie. En effet, pour la cohorte totale ou pour les plus de 65 ans, les AVC se répartissent de façon dispersée avec des Moran I négatifs et des z-score (-1,97 tous âges confondus et -2,11 pour les plus de 65 ans tous diagnostics confondus ; -1,93 tous âges confondus et -2,15 pour les plus de 65 ans pour un IC ou un AIT confirmé) et p-value ( $< 0,05$ ) significatifs. Au contraire, pour les patients de moins de 65 ans, l'incidence d'AVC suit une tendance à l'agrégation avec un Moran I positif (0,009 tous diagnostics confondus et 0,008 pour IC et AIT) et un z-score (2,95 et 2,58) et une p-value ( $< 0,01$ ) significatifs (Figure 99).



Tous les patients de STROKE 69 résident dans le Rhône

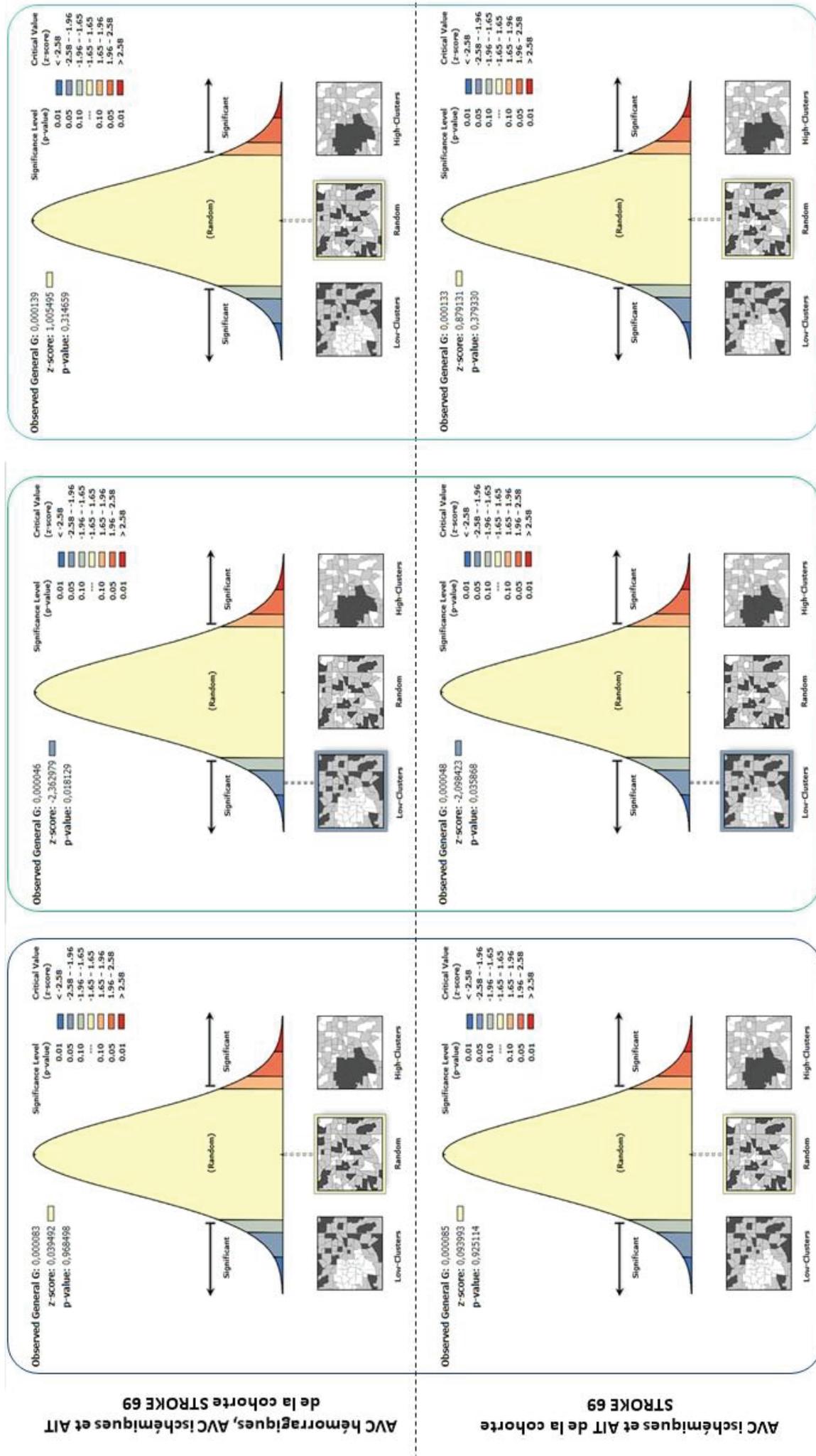
Patients de moins de 65 ans de STROKE 69 résident dans le Rhône

Patients de plus de 65 ans de STROKE 69 résident dans le Rhône

Figure 99 : Indice global d'autocorrélation spatiale de Moran selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69

Le second indice global, la statistique General G de Getis-Ord mesure également l'autocorrélation spatiale, mais de façon différente. En effet, cette statistique permet de savoir si les données sont agrégées spatialement et si cette agrégation se compose de données avec des valeurs élevées (*hot-spot*) ou faibles (*cold-spot*). Comme pour le Moran I, il n'existe aucune différence dans la distribution spatiale entre échantillonnages selon le diagnostic. Cependant, également comme pour le Moran I, des différences existent en fonction de l'âge (Figure 100). Avec des *z-score* et *p-value* non significatifs l'hypothèse nulle supposant que les valeurs associées aux entités sont distribuées aléatoirement ne peut être rejetée, le test statistique ne permet pas de définir un type d'agrégation pour tous les patients de la cohorte sans distinction de l'âge et pour les patients de plus de 65 ans. Cependant, comme précédemment, les moins de 65 ans ne suivent pas la même logique spatiale. Avec un *z-score* négatif élevé (< -2), les AVC et AIT chez les patients de moins de 65 ans suivent une logique d'agrégation selon des valeurs faibles.

L'autocorrélation mesurée par ces deux indices est calculée de façons différentes, ce qui nous permet d'apporter des informations complémentaires sur la distribution globale des AVC dans le Rhône. Des indices locaux ont également été utilisés afin de comparer ces résultats globaux à une échelle plus fine, permettant notamment de représenter cartographiquement les éventuels agrégats (*clusters*).



Tous les patients de STROKE 69 résidant dans le Rhône

Patients de moins de 65 ans de STROKE 69 résidant dans le Rhône

Patients de plus de 65 ans de STROKE 69 résidant dans le Rhône

Figure 100 : Indice global d'autocorrélation spatiale de la statistique General G selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69

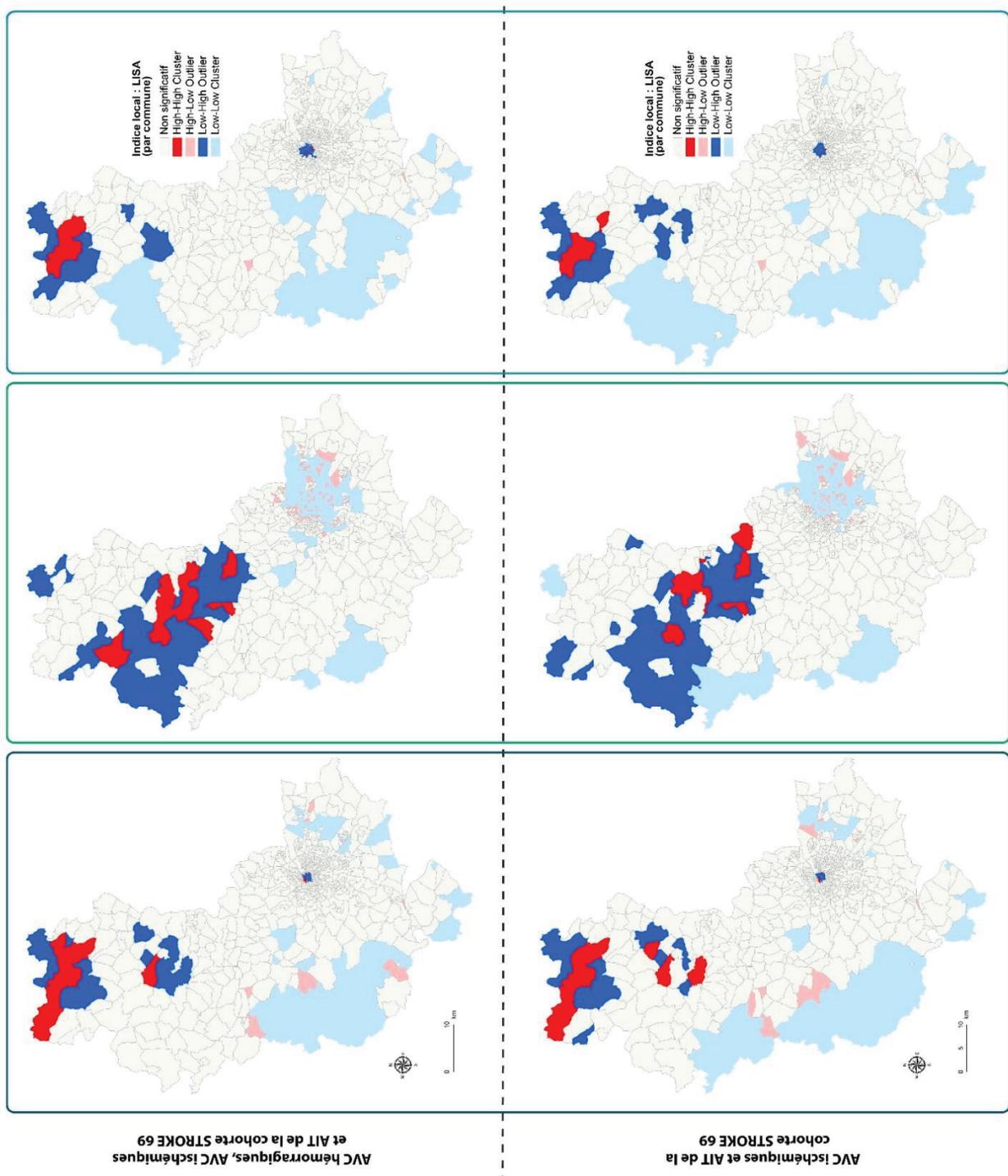
L'indice local de Moran, le LISA (permettant d'étudier les agrégats et les valeurs résiduelles) et l'indice local Getis-Ord  $G_i^*$  (pour analyser les *hot-spots* et *cold-spots*) ont été calculés et cartographiés. De la même façon que pour les indices globaux, les tests statistiques ont été calculés avec une conceptualisation spatiale des voisinages selon la méthode de la distance inverse. Cependant, afin que toutes les entités spatiales voisines soient prises en compte dans le calcul, un seuil de distance euclidienne de 15 km a été nécessaire.

Une distribution globale ne suivant pas une logique d'agrégation ne veut pas dire que localement des clusters ne peuvent pas exister. En effet, le LISA a été calculé pour les patients de STROKE 69, en fonction de l'âge et du diagnostic. Ainsi, les cartes (Figure 101) permettent de distinguer les différentes formes d'agrégats. En fonction du diagnostic, les cartes sont relativement semblables avec une répartition des différents clusters assez proche entre les quatre points cardinaux. Ainsi, il est plus intéressant d'étudier ces cartes en fonction de l'âge des patients.

Tous âges confondus, des communes étant agrégées, car avec des taux d'AVC élevés, sont présentes dans la partie nord du département ainsi que quelques-unes dans le Beaujolais. Il est également intéressant de remarquer les clusters de communes LL, c'est-à-dire avec des faibles taux d'incidence, qui se situent dans les zones aux frontières administratives du Rhône. Ces clusters semblent très clairement représenter les effets de bords, propres à la fuite des patients allant dans une UNV frontalière plus proche, dans ce cas celles de Saint-Etienne et Roanne (à l'ouest) ou de Vienne (au sud). Par ailleurs, quelques communes sont agrégées selon un modèle spatiale HL (*High-Low*), c'est-à-dire que ces communes enregistrent une forte incidence tandis que les communes voisines ont une faible incidence. Ces communes sont intéressantes car elles méritent d'être surveillées d'un point de vue épidémiologique et il peut être intéressant de savoir si des facteurs explicatifs spatiaux les distinguent des autres communes environnantes. Pour les moins de 65 ans, la répartition spatiale des agrégats de forte incidence (HH) est un peu différente avec une localisation toujours dans la partie la plus nordique du département, mais uniquement dans le Beaujolais. La principale différence est la plus grande proportion de clusters en LH, c'est-à-dire des communes avec une faible incidence agrégées. Une autre spécificité des patients de moins de 65 ans est la répartition des clusters LL et HL dans la Métropole. Cette particularité signifie qu'une grande partie de la population de la Métropole de moins de 65 ans connaît une sous-incidence d'AVC par rapport aux IRIS

voisins. Cependant, quelques IRIS de cette aire géographique ont une sur-incidence d'AVC. Il serait intéressant de connaître les causes de ces différences spatiales, à travers le profil socio-économique des populations notamment. Pour les moins de 65 ans, les effets de bords sont également marqués pour les communes en sous-incidence, notamment lorsqu'il s'agit de l'échantillon d'IC et AIT. Pour les patients de plus de 65 ans, les communes agrégées pour leur taux d'incidence élevé sont restreintes à l'extrême nord du département (Chiroubles, Saint-Christophe, Saint-Mamert et Ouroux). Ces communes sont également présentes sur les cartes de gauche (Figure 101) représentant la totalité de la cohorte. Là encore, les effets de bords sont marqués.

Ainsi, pour résumer, les résultats du LISA confirment les résultats de l'indice de Moran. En effet, les clusters sont spatialement plus marqués pour les moins de 65 ans, sans que des clusters significatifs n'existent pas pour autant pour les plus de 65 ans et la cohorte sans distinction d'âge. En outre, il est également intéressant de constater que les villes avec une incidence élevée formant des agrégats sont différentes selon que l'échantillon étudié prend en compte les patients de plus ou moins de 65 ans. Les effets de bords sont marqués, indépendamment de l'âge, mais plus marqués pour les IC et AIT que pour tous les diagnostics.



Tous les patients de STROKE69 résidant dans le Rhône

Patients de moins de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône

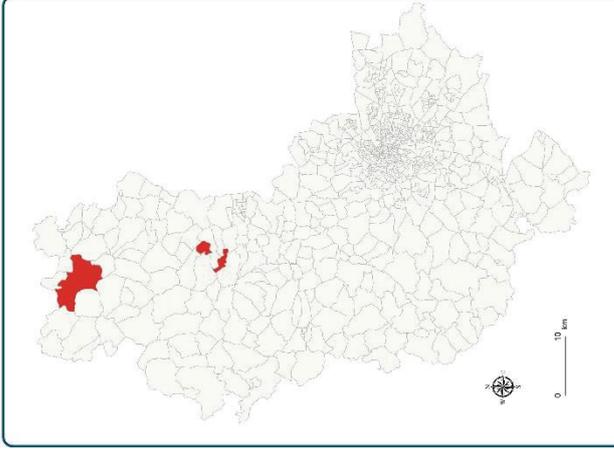
Patients de plus de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône

Figure 101 : LISA (Local Indicator of Spatial Autocorrelation) selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019

Les représentations cartographiques du  $G_i^*$  apportent des informations complémentaires concernant la répartition des clusters (Figure 102). En effet, le  $G_i^*$  identifie les agrégats significatifs de valeurs élevées et de valeurs faibles selon une approche statistique différente du LISA. Les points chauds et les points froids sont identifiés en fonction de la valeur de la p-value et du z-score de chaque entité, permettant de définir le niveau de significativité. Le voisinage est également pris en compte, mais le type de cluster ne rend compte que du niveau de sur ou sous-incidence ce qui explique que des communes différentes puissent être sélectionnées. Ainsi, les seuls clusters spatialement significatifs d'après ce test statistique sont les agrégats de points chauds, de sur-incidence. Il existe très peu de différence dans les agrégats sélectionnés par le  $G_i^*$  entre échantillonnage en fonction du diagnostic. Globalement, comme pour le LISA, lorsque des communes ou IRIS sont sélectionnés pour leur taux élevés elles sont principalement situées dans le nord du département. Les patients de plus de 65 ans ne sont pas significativement répartis en clusters, à l'exception d'un IRIS à Saint-Priest, dans la banlieue de Lyon, où la sur-incidence semble plus marquée avec un intervalle de confiance de l'ordre de 90 %. Sans différence en fonction de l'âge, quelques communes du nord du département sont significativement agrégées en points chauds. Parmi ces communes on retrouve notamment les villes de Saint-Christophe, Saint-Mamert et Ouroux, également significatives avec le LISA. Pour les patients de moins de 65 ans, au niveau global ils étaient répartis selon des clusters de faible incidence, à l'échelle du département. Cependant, au niveau local, à l'échelle des IRIS, les clusters significatifs sont ceux des IRIS ayant des taux d'incidence élevés. Ces clusters sont plus nombreux pour les moins de 65 ans que pour les deux autres échantillons. Mises à part les communes significatives situées dans le sud du département, les communes du nord sont en grande partie communes à celles sélectionnées par le LISA. Par ailleurs, tout comme pour le LISA, les communes/IRIS sélectionnées pour l'échantillon de patients de moins de 65 ans sont différentes de celles de l'échantillon de plus de 65 ans.

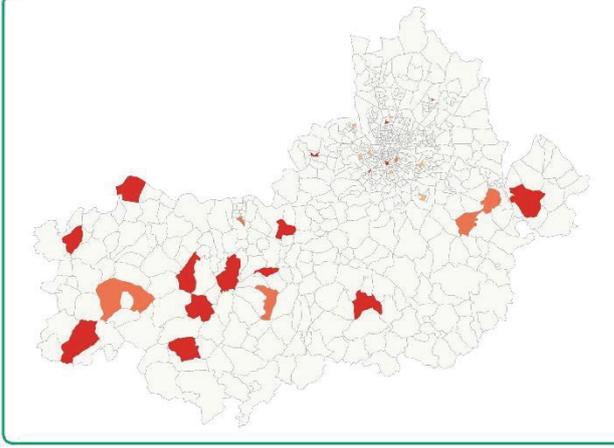
Au final, ces deux approches sont intéressantes de par leur complémentarité. Cependant, malgré des approches statistiques différentes, certaines villes/IRIS sont communes. Il sera donc intéressant dans les analyses réalisées dans la suite de ce manuscrit de comprendre si les facteurs retenus expliquent cette sur-incidence.

AVC hémorragiques, AVC ischémiques et AIT de la cohorte STROKE 69

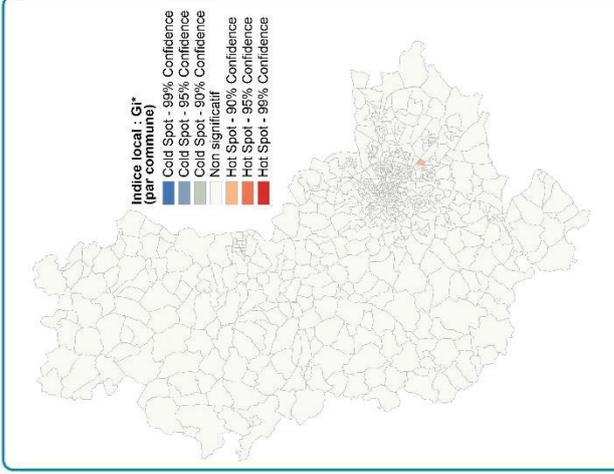


Tous les patients de STROKE69 résidant dans le Rhône

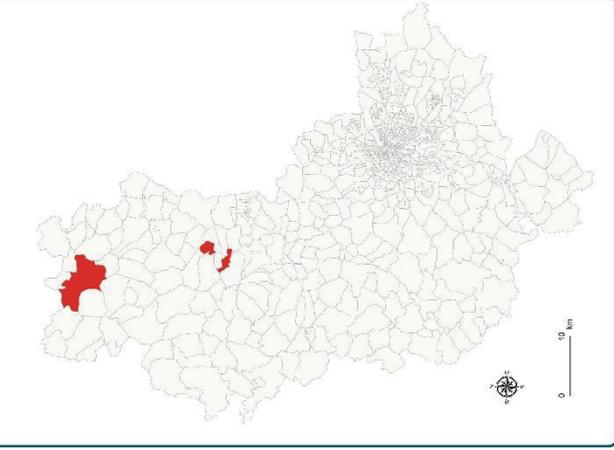
Patients de moins de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône



Patients de plus de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône

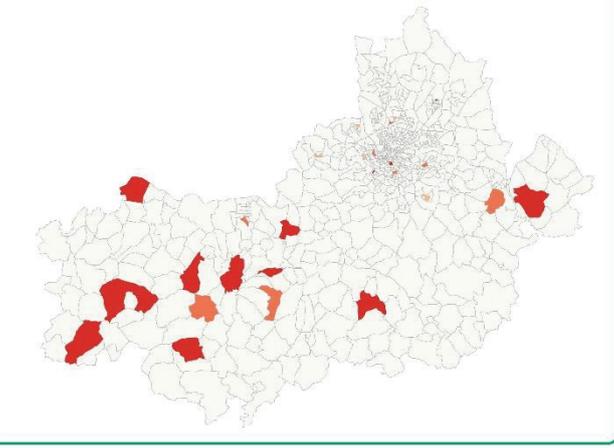


AVC ischémiques et AIT de la cohorte STROKE 69



Tous les patients de STROKE69 résidant dans le Rhône

Patients de moins de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône



Patients de plus de 65 ans de STROKE69 résidant dans le Rhône

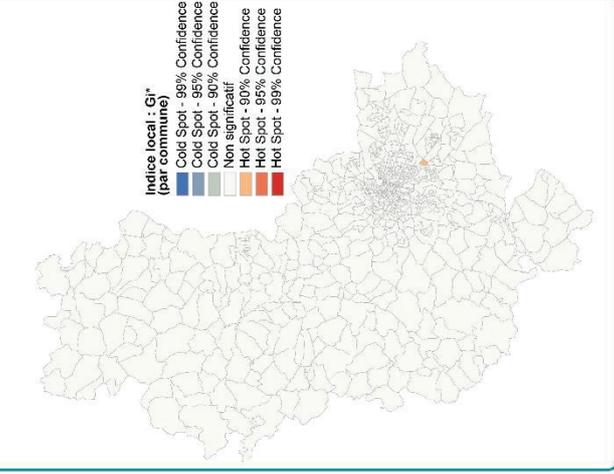


Figure 102 : Getis-Ord  $G_i^*$  selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019

## 1.2. Registre des AVC thrombolysés : des zones de sur-incidence marquées

Parmi les 2790 patients inclus dans le registre de RESUVal, 45,7 % étaient des femmes (n=1275) et 54,3 % des hommes (n=1515). Les femmes étaient plus âgées que les hommes (77[66 ; 84] vs 71[61 ; 80],  $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, la proportion de femmes de plus de 80 ans était plus importante (42,04 % vs 25,41 %,  $p < 0,0001$ ), comme observé dans la cohorte STROKE 69. Il n'y avait pas de différence entre les femmes et les hommes dans le délai entre apparition des symptômes et accès à la thrombolyse. Aucune différence par rapport à ce délai n'existait non plus en fonction de l'âge, ni chez les plus jeunes, ni chez ceux de plus de 80 ans (175).

Les patients ont dans un premier temps été analysés spatialement en fonction du taux d'incidence pour 1000 habitants. Cette première représentation donne une première information spatiale sur la répartition des taux d'incidence. Au sein même de l'aire d'inclusion de RESUVAL (n = 1479 communes), 59 % des communes sont sans occurrence (n=867), soit 16,1 % de la population de ce bassin de santé (Figure 103). Les taux d'incidence sont plus élevés chez les plus de 65 ans, ce qui paraît logique étant donné que la population de notre échantillon a une moyenne d'âge supérieure à 70 ans. Les occurrences sont plus nombreuses dans la partie nord du territoire de RESUVal. Cependant, malgré une occurrence plus faible, la partie sud du territoire enregistre des taux d'incidence proportionnellement plus élevés, notamment pour les patients de moins de 65 ans dans les départements de la Drôme et de l'Ardèche. Pour les patients de plus de 65 ans, certaines communes du nord du Rhône et de l'Ain ont un taux d'incidence élevé. Les statistiques d'autocorrélation spatiales vont nous permettre de savoir si ces communes sont significativement différentes des autres en termes de survenue.

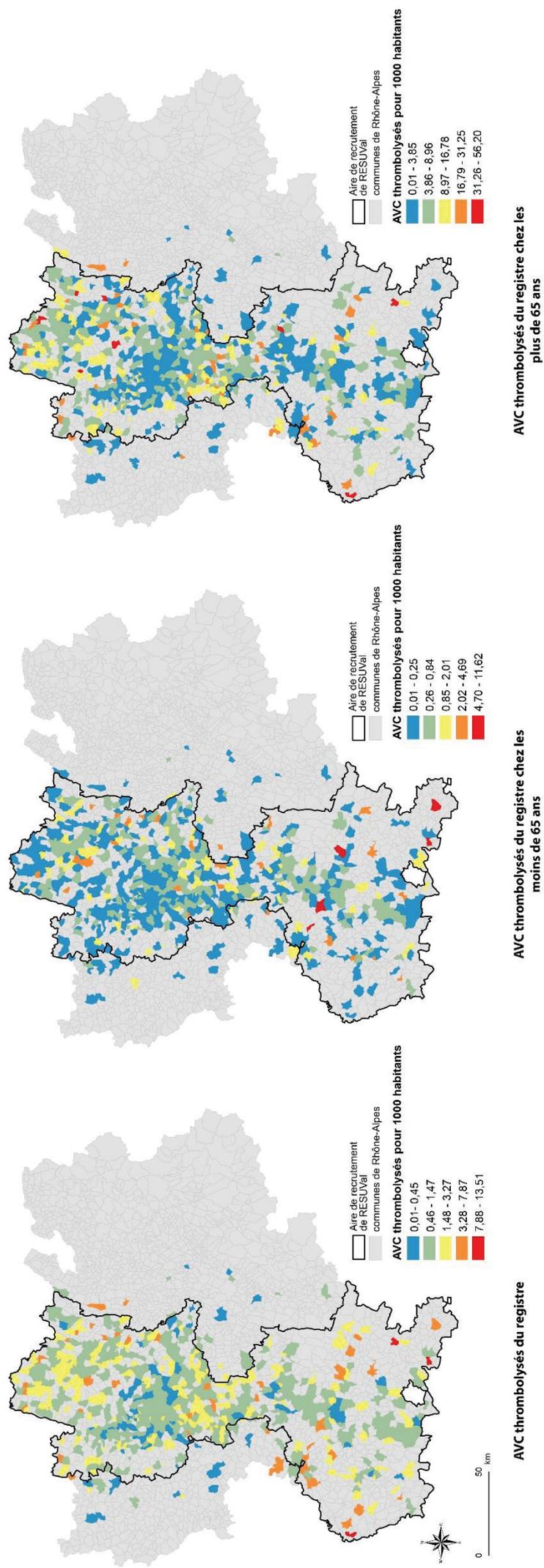


Figure 103 : Taux d'incidence pour 1000 habitants des AVC thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (source : RESUVal, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019

Comme pour la cohorte STROKE 69, les patients thrombolysés de RESUVal ont été étudiés spatialement à l'aide d'outils d'autocorrélation spatiale. Les indices globaux ont d'abord été utilisés, et en premier lieu d'indice de Moran. Indifféremment de l'âge, avec des indices de Moran positifs, des *z-score* supérieurs à 2,58 et des *p-value* inférieures à 0,01, la répartition spatiale des AVC de RESUVal est agrégée (Figure 104). Par ailleurs, avec des *z-score* supérieurs à 2,58 et des *p-value* significatives ( $<0,01$ ), la statistique General G indique que les clusters sont des clusters de valeurs hautes (Figure 104). A l'échelle de ce bassin de population, la méthode de la distance inverse avec un seuil de 10 km de distance euclidienne a été choisie afin de réaliser les calculs de ces deux tests. Contrairement aux patients de STROKE 69, pour des patients thrombolysés, la répartition spatiale semble être distribuée de façon agrégée au niveau global avec une tendance à l'agrégation marquée pour les communes ayant beaucoup d'AVC.

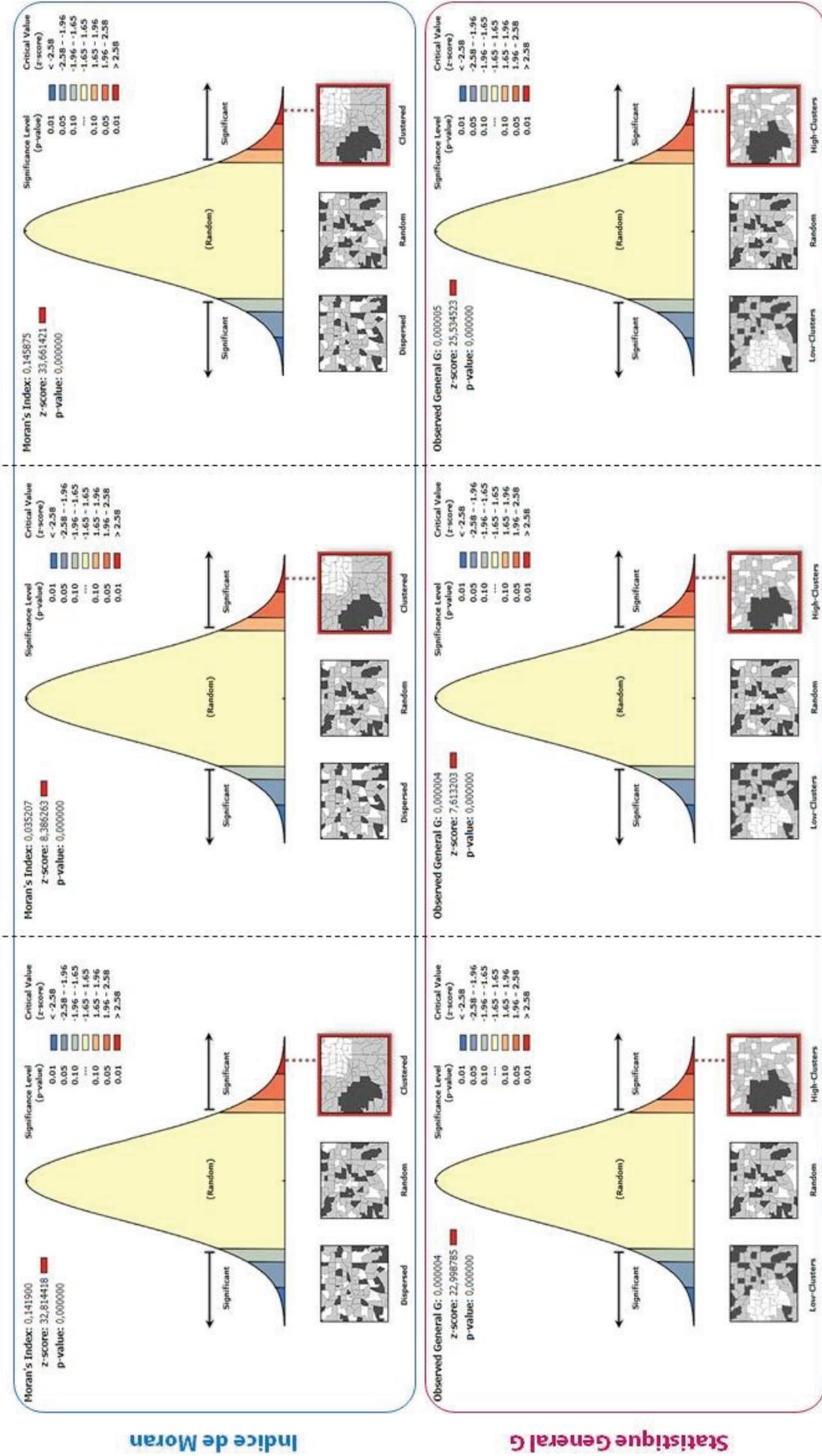


Figure 104 : Indices globaux d'autocorrélation spatiale (Indice de Moran et Statistique General G) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge

Par rapport aux indices locaux d'autocorrélation spatiale, comme cela a été évoqué précédemment, le LISA et le GI\* apportent des informations différentes. Pour ce qui est du LISA tout d'abord (Figure 105), la première observation porte sur les effets de bords nettement visibles. En effet, les clusters en LL correspondent aux communes agrégées pour lesquelles les taux d'incidence sont faibles. Ces communes sont principalement situées en bordure de l'aire d'inclusion de RESUVal et à proximité de l'UNV située dans une autre partie de la région. Ce constat d'agrégat de fuite de patients est particulièrement flagrant dans la partie centrale de RESUVal où l'UNV de Grenoble est toute proche. D'autres agrégats de faibles taux d'incidence sont visibles dans la partie sud du territoire, à cheval sur les départements de l'Ardèche et de la Drôme, ces derniers sont plus difficilement explicables. La faible densité de population de ces communes pourrait certainement être une première hypothèse. De manière générale, sans distinction de l'âge des patients, ces trois cartes montrent que les agrégats de plus forte incidence sont majoritairement présents dans la partie nord du territoire, et à l'inverse les plus faibles incidences sont visibles dans le sud. Les communes autour des UNV de Bourg-en-Bresse et encore plus nettement de Vienne sont particulièrement agrégées selon un taux d'incidence élevé. En fonction de l'âge, les clusters d'incidence élevée sont bien moins nombreux pour les patients de moins de 65 ans et représentent une plus faible partie du territoire que les clusters de forte incidence des patients de plus de 65 ans. Le poids de la part de plus de 65 ans dans la population de patients est visible de par l'importance qu'ils ont sur la représentation des clusters dans la carte de gauche sans distinction de l'âge (Figure 105).

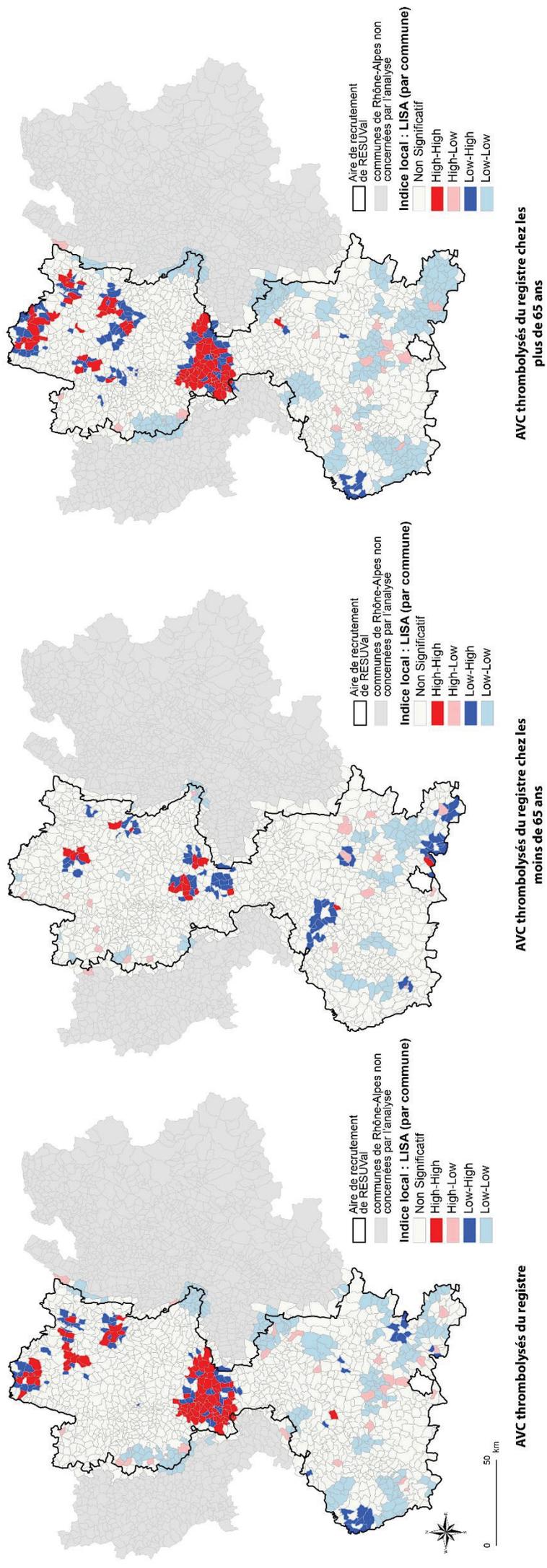


Figure 105 : Indice local d'autocorrélation spatiale (LISA) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Le  $G_i^*$  localise des clusters de valeur élevées, c'est-à-dire des agrégats de communes ayant une incidence élevée (Figure 106). Comme précédemment, le poids des plus de 65 ans est important car ils influencent grandement la représentation des communes avec une sur-incidence dans la carte de gauche, où tous les patients sont pris en compte, sans distinction de l'âge. Les communes identifiées par le test statistique sont plus nombreuses dans la partie nord du territoire, surtout pour les plus de 65 ans. Comme pour le LISA, peu importe l'âge, le schéma de répartition spatiale des clusters de plus forte incidence est également visible avec le  $G_i^*$ : la densité d'agrégats est plus forte autour des UNV de Bourg-en-Bresse et de Vienne. Quelques communes du sud du territoire sont tout de même à surveiller, d'autant plus que l'intervalle de confiance permettant de les identifier est très significatif.

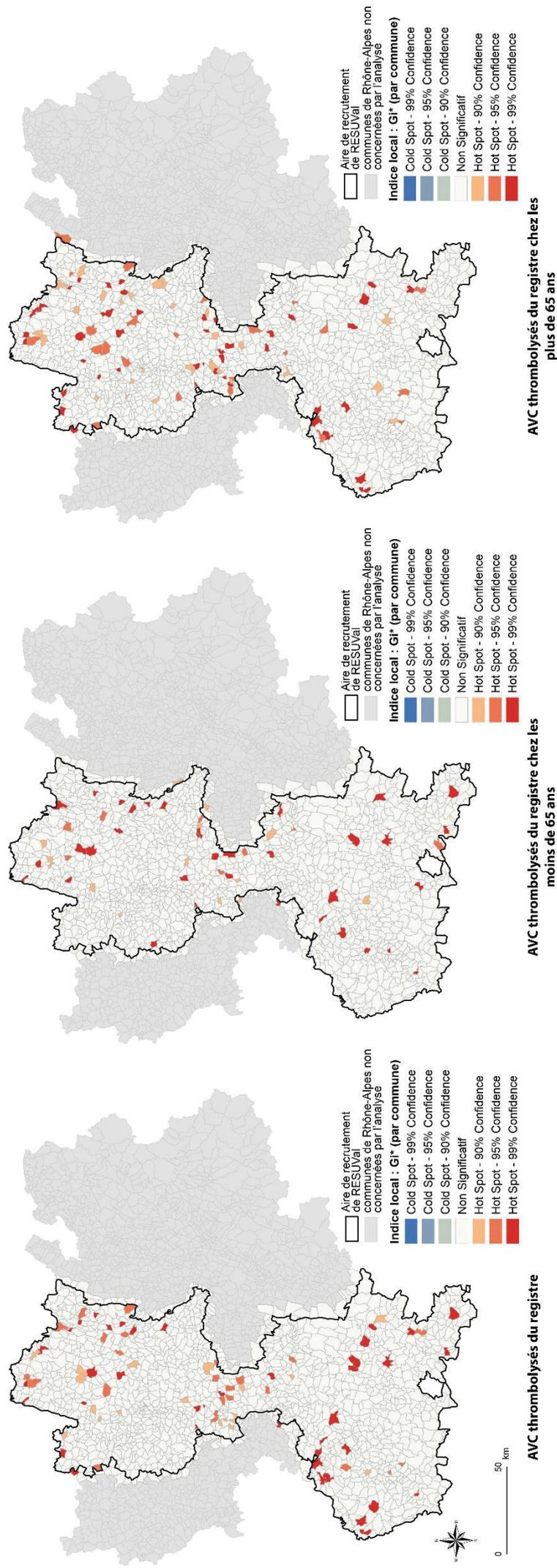


Figure 106 : Indice local d'autocorrélation spatiale (Getis-Ord Gi\*) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Les approches statistiques de caractérisation de la distribution spatiale des AVC, sur deux types de données différentes (en termes de type d'AVC et de zone et échelle d'étude), est une première approche intéressante qui soulève un certain nombre de questions et d'hypothèses. Pour tenter de comprendre cette répartition, des facteurs explicatifs ont été identifiés et analysés statistiquement pour connaître leur impact.

## **2. Expliquer la répartition spatiale des AVC : quels facteurs influencent la survenue d'AVC ?**

### 2.1. STROKE 69 : des variables explicatives relatives à la structure de la population

Nous sommes partis de l'hypothèse qu'un certain nombre de variables relatives à la situation socio-économique, à l'accès aux soins, à la morphologie urbaine de l'environnement des patients pouvait expliquer les occurrences d'AVC. Ainsi, chaque patient a été localisé en fonction de son adresse exacte, permettant de savoir à quel IRIS du département il appartient.

Pour chaque IRIS 62 variables explicatives ont été choisies sur la base d'une revue de la littérature (Tableau 12). Au final, après avoir supprimé toute éventuelle multicolinéarité, 33 variables ont été sélectionnées pour les analyses statistiques. Ces variables sont les suivantes :

- Proportion de moins de 65 ans
- Proportion de plus de 15 ans non scolarisés ayant un diplôme supérieur
- Proportion de personnes considérées comme famille monoparentale
- Proportion de personnes vivant seule
- Proportion de personnes de plus de 80 ans vivants seules
- Proportion d'artisans, chefs d'entreprises
- Proportion de cadres et professions intellectuelles supérieures
- Proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs
- Proportion de professions intermédiaires
- Proportion de retraités

- Proportion de chômage chez les actifs
- Proportion d'actifs 15-64 ans
- Proportion de titulaires d'un CDI chez les actifs
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui n'utilisent pas de moyen de transport pour aller travailler
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement à pied
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement en transports en commun
- Part des ménages n'ayant pas de voiture
- Part des ménages ayant plus de deux voitures
- Proportion de résidences occupées par des propriétaires
- Part de population étrangère ou immigrée
- Part des résidences sans accès à un système de chauffage central ou électrique
- Population ayant emménagé depuis moins de 2 ans
- Population ayant emménagé entre 2 ans et 4 ans
- Population ayant emménagé entre 5 ans et 9 ans
- Population ayant emménagé depuis 10 ans ou plus
- Proportion d'appartements
- Proportion de personnes habitants dans les HLM
- Proportion de professions médicales et paramédicales par habitant (hors généralistes) /pour 1000 habitants
- Densité de généralistes/1000 habitants
- Nombre de maisons de santé pluridisciplinaires/pour 1000 habitants
- Nombre de pharmacies/pour 1000 habitants
- Nombre d'établissements scolaires/pour 1000 habitants de moins de 18 ans
- Etablissements pour personnes âgés/pour 1000 habitants

Une régression log-linéaire de Poisson a été réalisée afin d'expliquer le nombre d'AVC par IRIS. Les variables ont été sélectionnées dans le modèle selon une procédure *stepwise* ascendante. Les variables ont été ajoutées une à une, le rapport de vraisemblance a permis de sélectionner les variables qui n'étaient pas explicative du modèle. Au final 14 variables ont

été retenues pour expliquer les occurrences d'AVC par IRIS de la cohorte STROKE 69 (Tableau 14). Les coefficients de régression de chacune des variables ont été transformés en utilisant l'exponentielle pour correspondre au Risque Relatif (RR) entre variables testées et variables fixes (275). Le Chi2 associé au Log ratio (LR) ayant une *p-value* <0,0001, ainsi on peut conclure que les variables apportent une quantité significative d'information.

<b>Variable</b>	<b>RR [IC95%]</b>	<b>p-value</b>
Constante (pour 1000 habitants)	25 [11 ; 58]	< 0,0001
Proportion de plus de 15 ans non scolarisés ayant un diplôme supérieur	1,008 [1,002 ; 1,014]	0,015
Proportion d'artisans, chefs d'entreprises	0,988 [0,977 ; 1]	0,045
Proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs	0,994 [0,988 ; 0,999]	0,015
Proportion de retraités	1,026 [1,019 ; 1,033]	< 0,0001
Proportion de chômage chez les actifs	0,967 [0,938 ; 0,997]	0,032
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui n'utilisent pas de moyen de transport pour aller travailler	0,952 [0,933 ; 0,971]	< 0,0001
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement en transports en commun	1,013 [1,009 ; 1,017]	< 0,0001
Part de population étrangère ou immigrée	0,992 [0,988 ; 0,997]	0,0004
Population ayant emménagé entre 2 ans et 4 ans	1,015 [1,005 ; 1,026]	0,005
Population ayant emménagé entre 5 ans et 9 ans	1,017 [1,007 ; 1,027]	0,001
Population ayant emménagé depuis 10 ans ou plus	1,006 [0,997 ; 1,014]	0,178
Densité de généralistes/1000 habitants	0,989 [0,957 ; 1,022]	0,515
Nombre d'établissements scolaires/pour 1000 habitants de moins de 18 ans	0,976 [0,961 ; 0,992]	0,003
Etablissements pour personnes âgés/pour 1000 habitants	1,325 [1,174 ; 1,497]	< 0,0001

Tableau 14 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer les occurrences d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS

Le résultat du test de sur-dispersion avec une *p-value* de 0,371 indique que l'hypothèse nulle selon laquelle les données sont distribuées selon une loi de Poisson ne peut être rejetée. D'après la constante, ce modèle prédit 25 AVC pour 1000 habitants. L'exploitation des RR permet de sélectionner sept variables qui augmentent le risque de faire un AVC : proportion de plus de 15 ans non scolarisés ayant un diplôme supérieur, proportion de retraités, proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement en transports en commun, population ayant emménagé entre 2 et 4 ans, 5 et 9 ans et plus de 10 ans et nombre d'établissements pour personnes âgées pour 1000 habitants. Il semble donc que si un IRIS a une plus forte proportion de retraités, le risque de faire un AVC est multiplié par 1,026. De même la variable augmentant le plus le risque est lié à la densité d'établissements pouvant accueillir des personnes âgées par IRIS, avec un risque multiplié par 1,325. Ces deux variables sont le signe qu'une population âgée de l'IRIS augmente le risque de faire un AVC. Au contraire les facteurs protégeant de la survenue d'un AVC sont la présence d'établissements scolaires, liés au fait que la population est jeune, qui diminue le risque de faire un AVC de 1,024. Le fait de travailler (proportion d'artisans, chefs d'entreprise et proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs) diminue également le risque, cela est également lié à l'âge de la population qui si elle est en âge de travailler a donc moins de 65 ans. Ce qui est plus intéressant est le fait qu'une forte densité de médecin généraliste diminue le risque de faire un AVC de 1,011. L'accès aux soins peut donc être une réponse pour diminuer le risque.

Une analyse des résidus nous informe sur le fait que ce modèle a tout de même du mal à prédire les AVC (Figure 107). En effet, lorsqu'il s'agit de prédire les valeurs faibles ou les valeurs fortes, il existe une forte dispersion. Cette analyse des résidus nous informe sur le fait que les variables explicatives retenues ne sont pas suffisantes pour établir un modèle de prédiction robuste. Des variables cliniques (sexe, âge, NIHHS des patients) devraient certainement également être prises en compte ainsi que des variables relatives aux facteurs de risque de la population de l'IRIS (taux d'obésité, taux de tabagisme, taux d'HTA). Cependant ces dernières variables sont difficiles à obtenir et/ou estimer.

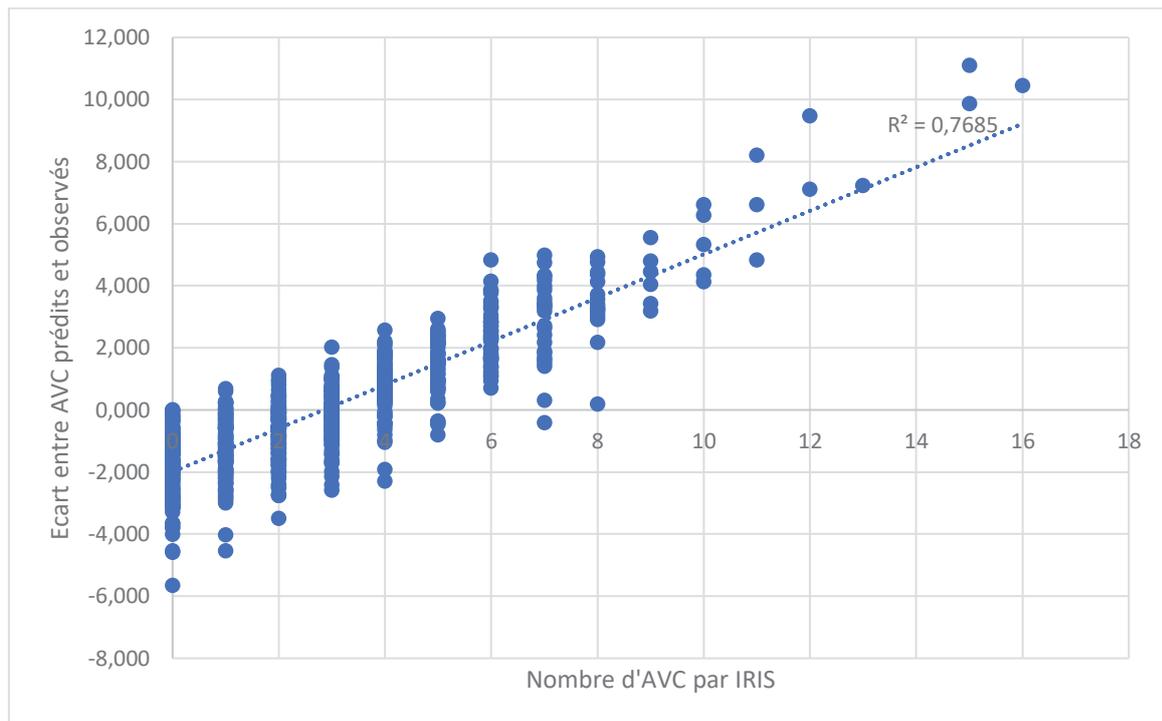


Figure 107 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS selon les variables retenues dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Une autre approche a été utilisée pour tenter d'expliquer le nombre d'AVC survenus par IRIS. Au lieu de sélectionner par nous-même des variables à partir de la littérature, un score composite existant a été utilisé. Ce score mesure le niveau de défaveur des IRIS : l'EDI. L'EDI est divisé en 5 classes les IRIS du Rhône, la classe 1 étant la plus favorisée et la classe 5 la plus défavorisée. En fonction de leurs adresses exactes de résidence les patients sont alors rattachés à un IRIS. La classe de défaveur de l'IRIS sera alors attribuée à ce patient. Les patients ne sont pas classés en fonction de leurs particularités sociales et matérielles individuelles, mais en fonction de celle de leur territoire, dans notre cas l'IRIS. L'EDI a été calculé pour les 769 IRIS du Rhône après avoir normalisé les variables par rapport à la moyenne nationale (Figure 108). L'EDI a ainsi la distribution suivante : min = -3,288, max = 10,8, moyenne = 0, écart-type = 1,734. En fonction du degré de défaveur, l'EDI a été classé en quintiles, dans lesquels Q1 correspond au 20 % des IRIS du Rhône dont la population est la moins défavorisée et Q5 au 20 % des IRIS les plus défavorisés : (Q1 [-3.288 -1.194] ; Q2 [-1.195 to -0.554] ; Q3 [-0.555 to 0.166] ; Q4 [0.167 to 1.263] ; and Q5 [1.264 to 10.882]).

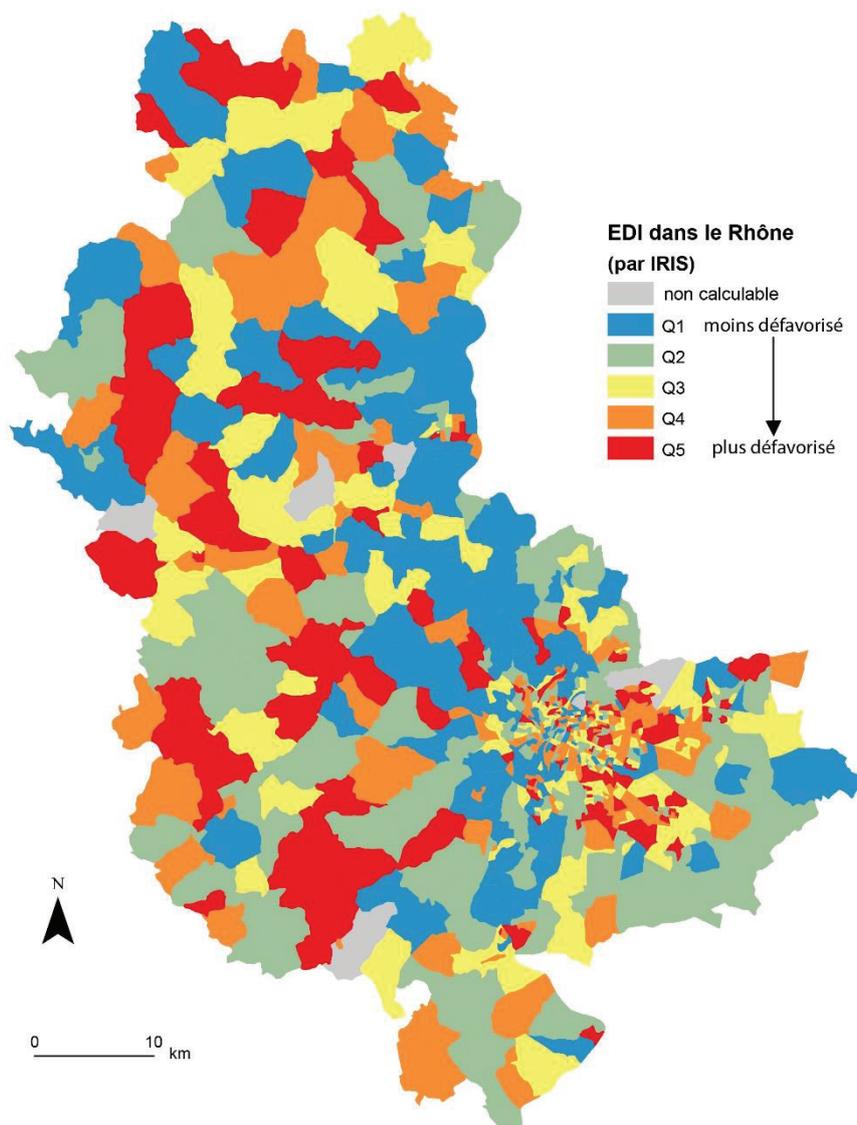


Figure 108 : Cartographie des cinq classes représentant le niveau de défaveur de la population des IRIS du Rhône calculé grâce à l'EDI (Pornet et al, 2012) (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Une régression log-linéaire de Poisson a également été réalisée pour savoir si l'utilisation de l'EDI permettait de correctement expliquer le risque de survenue d'un AVC. Dans cette régression, la classe, entre 1 et 5, correspondant au niveau de défaveur a été choisie comme variable qualitative explicative. Les classes ont été sélectionnées dans le modèle selon une procédure *stepwise* ascendante. Au final, les classes Q2, Q3, Q4 et Q5 ont été considérées comme significativement explicatives par rapport à la classe Q1 (Tableau 15). Les résultats peuvent paraître étonnants. En effet, d'après les coefficients de régression exponentiels, c'est-à-dire les RR, plus l'IRIS est défavorisé (Q5) et plus le risque de faire un AVC est diminué.

Ainsi, le risque de faire un AVC est diminué par 1,314 dans ces IRIS. Hors, d'après la littérature la défaveur n'est pas un facteur protecteur du risque de survenue (222,226,312).

Variable	RR [IC95%]	p-value
Constante (pour 1000 habitants)	117 [107 ; 127]	< 0,0001
Q2	0,922 [0,813 ; 1,045]	0,203
Q3	0,908 [0,799 ; 1,032]	0,141
Q4	0,805 [0,705 ; 0,919]	0,001
Q5	0,761 [0,665 ; 0,871]	< 0,0001

Tableau 15 : Variables explicatives de la survenue d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS

Cependant, avec une *p-value* significative, le Chi2 associé au LR permet d'affirmer que les variables apportent suffisamment d'information. Par ailleurs, le test de sur-dispersion ayant une *p-value*<0,0001, l'hypothèse alternative selon laquelle les données ne sont pas distribuées selon une loi de Poisson doit être retenue. Le résultat du test de sur-dispersion est une première réponse permettant d'expliquer pourquoi le risque de survenue d'un AVC dans un IRIS très défavorisé est plus faible que dans un IRIS moins défavorisé : une variable d'ajustement importante n'est pas présente dans le modèle. En effet, la sur-dispersion engendre des biais importants dans l'évaluation des erreurs standard, minimisant l'amplitude des intervalles de confiance (313). Les paramètres ne sont pas biaisés, mais il existe un risque pour qu'ils soient jugés significatifs. Afin de corriger cette sur-dispersion, une régression négative binomiale serait plus appropriée.

L'objectif principal étant de comparer l'utilisation d'un score composite de mesure de la défaveur par rapport à l'utilisation d'un jeu de variables non pondérées, nous avons tout de même comparé les résidus de cette régression portant sur l'EDI (Figure 109) à la première régression réalisée (Figure 107). Ces résidus nous permettent d'affirmer, sans surprise étant donné le résultat du test de sur-dispersion, que l'EDI ne prédit de façon satisfaisante le risque de survenue d'AVC. Cependant, ce graphique nous informe également sur le fait que l'EDI semble moins performant que le premier modèle car la dispersion des AVC prédits est plus importante, l'écart entre AVC prédits et AVC observés est notamment plus important : de -

5,64 à 11,09 d'écart pour le premier modèle contre -4,227 à 13,85 pour l'EDI. Le  $R^2$  de la courbe de tendance des résidus confirme cette observation.

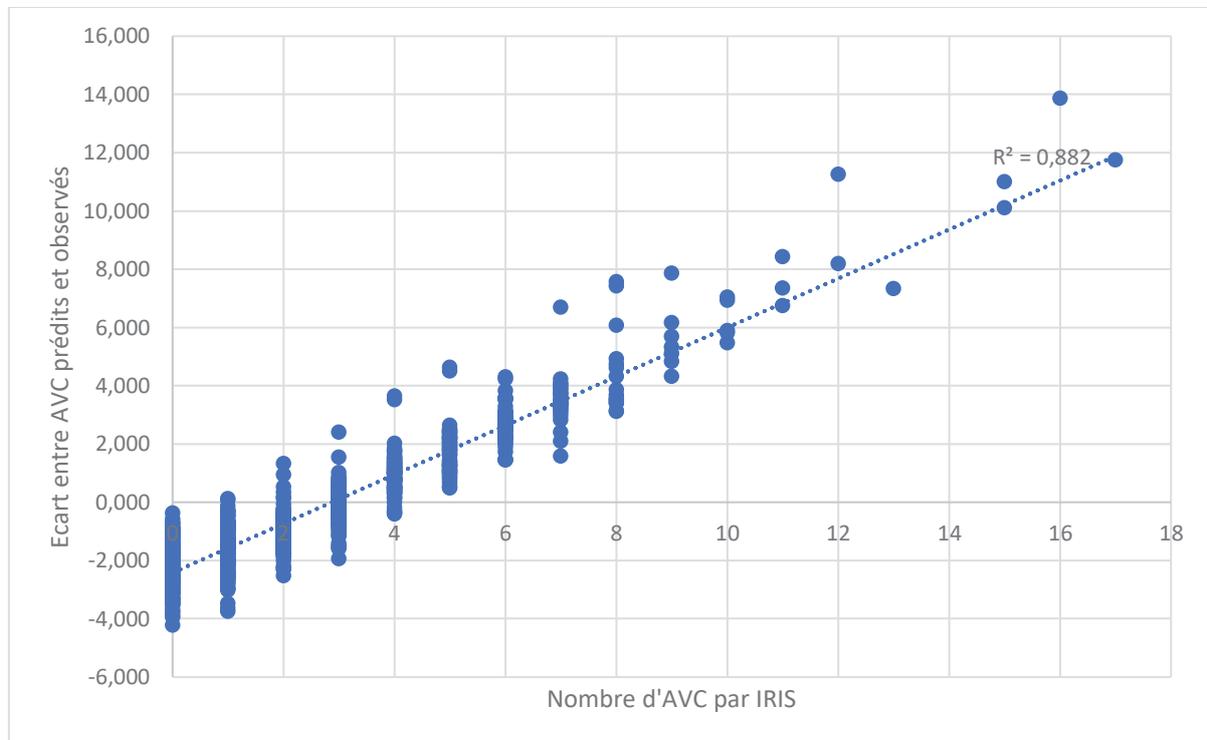


Figure 109 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS en fonction de l'EDI retenu dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

## 2.2.Registres des AVC thrombolysés : les équipements et le type de territoire comme variables explicatives

La même approche a été appliquée pour l'analyse des AVC thrombolysés de RESUVal. A l'échelle communale, 63 variables étaient exploitables. Après analyse de multicollinéarité, 27 variables ont été sélectionnées pour être testées dans le modèle de régression log-linéaire de Poisson. Ces variables sont les suivantes :

- Revenus médians < 31 000€/an
- Pourcentage du sol de la commune artificialisée
- Accessibilité Potentielle Localisée aux généralistes
- Grippe (pour 100 habitants de 65 ans et plus)

- Mortalité (taux standardisé annuel moyen de décès toutes causes)
- Proportion de plus de 65 ans
- Proportion de plus de 15 ans non scolarisés n'ayant pas de diplôme supérieur
- Proportion de personnes considérées comme famille monoparentale
- Proportion de personnes de plus de 80 ans vivants seules
- Proportion d'artisans, chefs d'entreprises
- Proportion de retraités
- Proportion de cadres et professions intellectuelles supérieures
- Proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs
- Proportion de professions intermédiaires
- Proportion de chômage chez les actifs
- Proportion d'actifs de 15-64 ans
- Proportion de titulaires d'un CDI chez les actifs
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui n'utilisent pas de moyen de transport pour aller travailler
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler en deux roues
- Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement à pied
- Part des ménages n'ayant pas de voiture
- Nombre moyen de personnes par logement
- Part de population étrangère ou immigrée
- Part des résidences sans accès à un système de chauffage central ou électrique
- Densité de généralistes/pour 1000 habitants
- Nombre de maisons de santé pluridisciplinaires/pour 1000 habitants
- Etablissements pour personnes âgées/pour 1000 habitants

Une régression log-linéaire de Poisson a été réalisée afin d'expliquer le nombre d'AVC par commune. Les variables ont été sélectionnées dans le modèle suivant une procédure *stepwise* ascendante. Les variables ont été ajoutées une à une, le rapport de vraisemblance a permis de sélectionner les variables qui n'étaient pas explicatives du modèle. Finalement, 11 variables ont été retenues pour expliquer les occurrences d'AVC thrombolysés du registre de RESUVal par commune.

Variable	RR [IC95%]	p-value
Constante (pour 1000 habitants)	299 [82 ; 1085]	< 0,0001
Revenus médians < 31 000€/an	0,999 [0,9998 ; 0,9999]	< 0,0001
Pourcentage du sol de la commune artificialisée	1,015 [1,013 ; 1,017]	< 0,0001
APL aux généralistes	0,947 [0,911 ; 0,984]	0,006
Proportion de retraités	0,988 [0,979 ; 0,997]	0,012
Proportion d'ouvriers, employés, agriculteurs	0,959 [0,946 ; 0,972]	< 0,0001
Proportion d'actifs 15-64 ans	0,991 [0,982 ; 1,000]	0,056
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui n'utilisent pas de moyen de transport pour aller travailler	0,992 [0,966 ; 1,019]	0,563
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler en deux roues	1,052 [1,023 ; 1,081]	0,000
Proportion d'actifs occupés de 15 ans ou plus qui vont travailler principalement à pied	1,022 [1,009 ; 1,034]	0,001
Nombre moyen de personnes par logement	0,520 [0,419 ; 0,645]	<0,0001
Nombre de maisons de santé pluridisciplinaires/pour 1000 habitants	2,3 [1,448 ; 3,02]	<0,0001

Tableau 16 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer les occurrences d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune

Quatre variables ont été sélectionnées comme étant significativement susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un AVC : le pourcentage d'artificialisation du sol de la commune (1,015 [1,013 ; 1,017]), la proportion d'actifs de 15 ans ou plus qui vont travailler en deux roues (1,052 [1,023 ; 1,081]) et à pied (1,022 [1,009 ; 1,034]) ainsi que le nombre de maisons de santé pluridisciplinaires pour 1000 habitants. Le pourcentage d'artificialisation du sol correspond au caractère plus ou moins urbain de la commune. Ainsi, plus la commune est urbanisée et plus le risque de survenue d'un AVC augmente. Cependant, les résultats de cette régression posent également question, notamment par rapport à la valeur de la constante. Là encore, malgré un Chi2 associé au Log ratio (LR) ayant une *p-value* <0,0001, le test de surdispersion ne permettant pas de valider l'hypothèse nulle, une variable d'ajustement

importante n'a certainement pas été prise en compte dans le modèle et les paramètres du modèle sont certainement jugés à tort significatifs. Il est donc difficile d'interpréter ces résultats.

L'analyse des résidus (Figure 110) nous informe sur le fait que l'hétéroscédasticité de la distribution des résidus est correcte entre 0 et 20 AVC, au-delà, elle est très marquée. Ainsi, plus les AVC sont nombreux dans une commune et plus le modèle a des difficultés à prédire le nombre d'AVC et ainsi sélectionner les variables explicatives pertinentes.

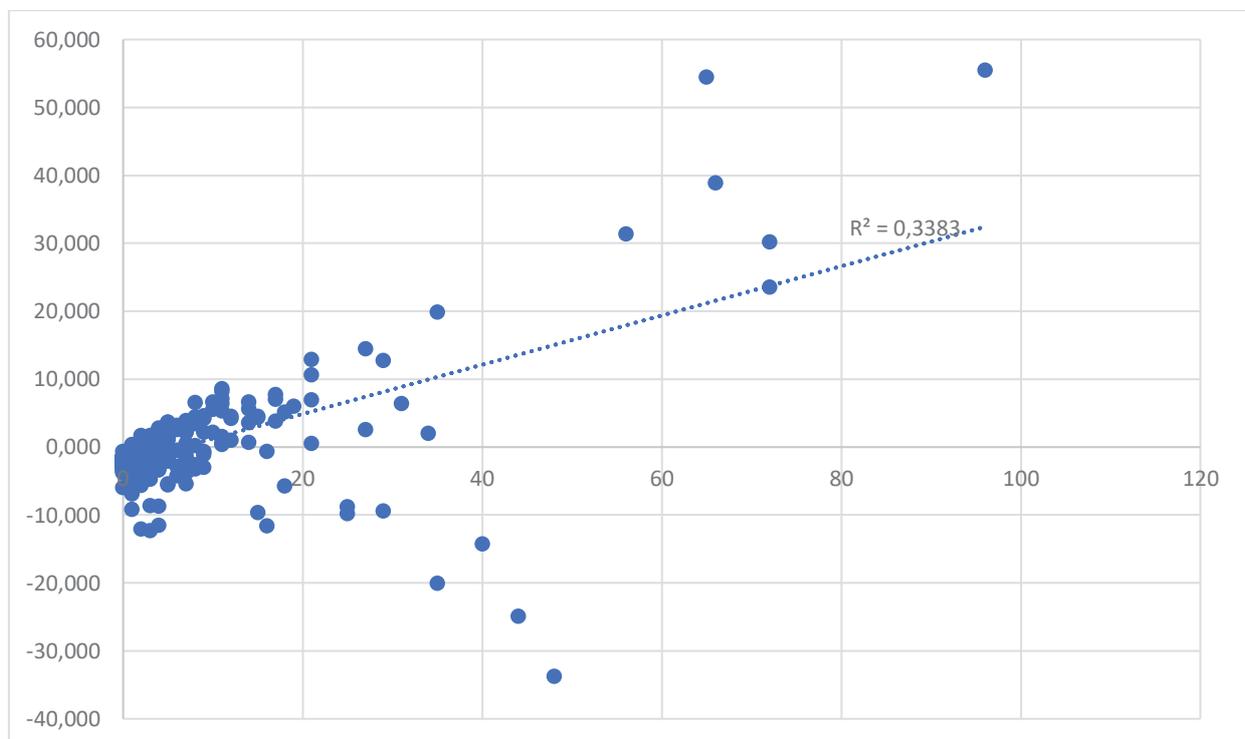


Figure 110 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune selon les variables retenues dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

De la même façon que précédemment, les 62 variables explicatives ont été comparées à l'EDI afin de savoir s'il était judicieux d'utiliser uniquement ce score composite pour expliquer la survenue d'AVC plutôt qu'un échantillon de données explicatives sélectionnées. L'EDI a été calculé à l'échelle de la commune, car nous ne disposons que de la commune de résidence des patients. Ainsi, l'EDI a été calculé pour les 2877 communes de Rhône-Alpes, après normalisation des variables qui le composent par rapport à la moyenne nationale (Figure 111).

L'EDI a été classé en quintiles, dans lesquels Q1 correspond au 20 % des communes de Rhône-Alpes dont la population est la moins défavorisée et Q5 au 20 % des communes les plus défavorisées.

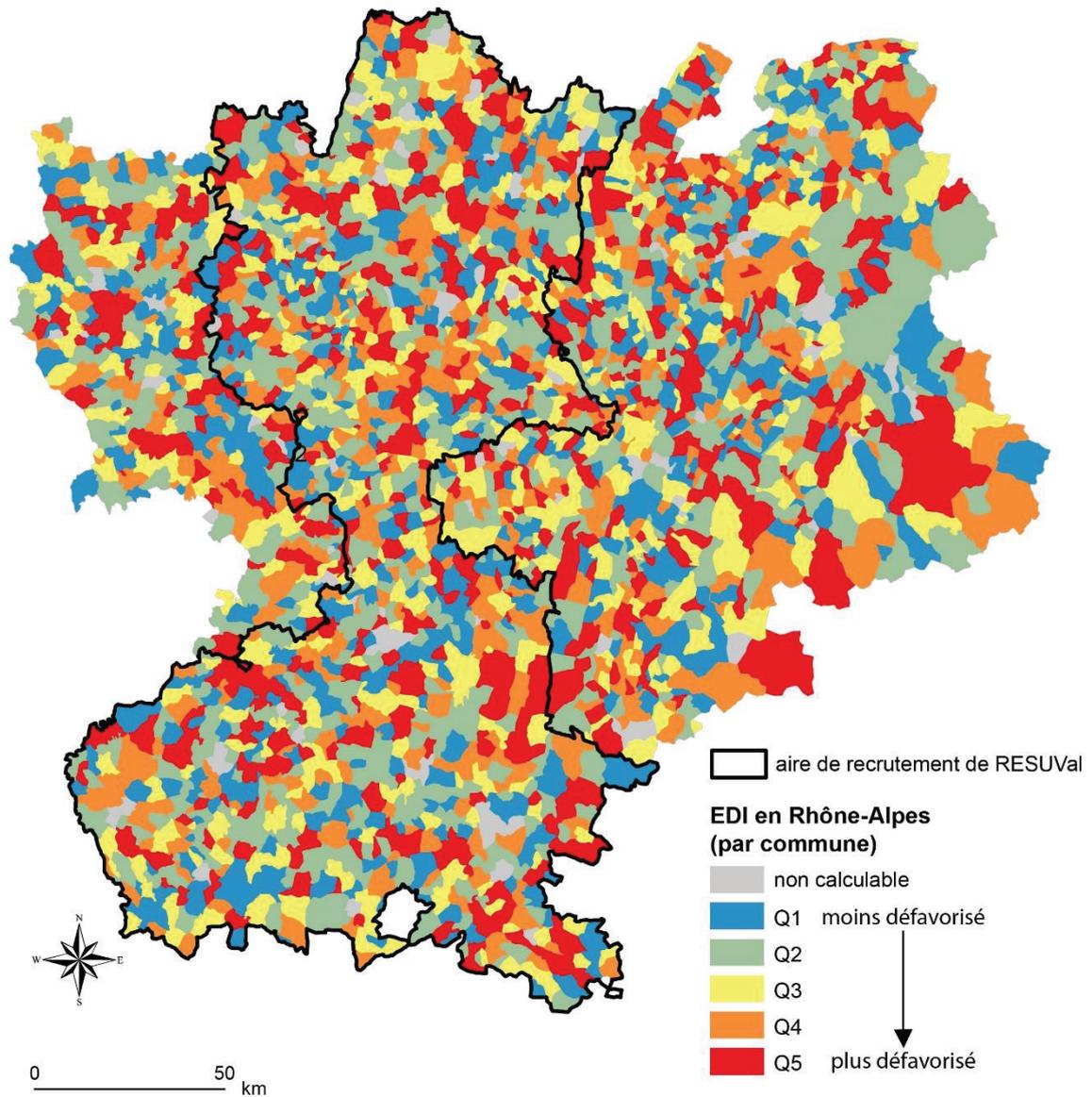


Figure 111 : Cartographie des cinq classes représentant le niveau de défaveur de la population des communes de Rhône-Alpes calculé grâce à l'EDI (Pornet et al, 2012) (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Les résultats de la régression sont conformes aux résultats précédents réalisés sur les AVC de STROKE 69 : les classes Q2, Q3, Q4 et Q5 ont été considérées comme significativement explicatives par rapport à la classe Q1 (Tableau 17). C'est-à-dire que plus la commune est

défavorisée (Q5) et plus le risque de faire un AVC est diminué de 2,293. Le Chi2 associé au Log ratio (LR) ayant une *p-value* <0,0001, ainsi on peut conclure que les variables apportent une quantité significative d'information. Cependant, de la même façon que précédemment, ces résultats peuvent s'expliquer de la façon suivante : le test de sur-dispersion rejetant l'hypothèse nulle ( $p < 0,0001$ ), une variable d'ajustement importante n'est pas présente dans le modèle.

Variable	RR [IC95%]	p-value
Constante (pour 1000 habitants)	112 [105 ; 119]	< 0,0001
Q2	0,674 [0,607 ; 0,749]	< 0,0001
Q3	0,437 [0,380 ; 0,502]	< 0,0001
Q4	0,515 [0,454 ; 0,585]	< 0,0001
Q5	0,436 [0,375 ; 0,507]	< 0,0001

Tableau 17 : Variables explicatives de la survenue d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune

Les résultats de ces régressions sont décevants et les calculs devront être mis à jour, notamment avec une régression négative binomiale qui paraît être la régression la plus adaptée à nos échantillons afin de corriger la sur-dispersion. Cependant, ces analyses ont permis de mettre en place une approche afin de comprendre la répartition spatiale des AVC. Les derniers résultats qui vont maintenant être présentés ont pour objectif d'analyser les occurrences d'AVC d'un point de vue temporel.

### 3. Expliquer la répartition temporelle des AVC : quel est l'impact de la pollution et du climat ?

Contrairement aux résultats précédents, les analyses qui suivent ont été réalisées uniquement à partir des AVC de la cohorte STROKE 69. En effet, notamment pour les données

climatiques, la localisation des stations de mesure rendait l'évaluation pour les AVC thrombolysés de RESUVal étant donné le découpage du territoire du réseau.

### 3.1. Les occurrences d'AVC surviennent-elles de façon périodique ?

Dans un premier temps, les AVC de la cohorte STROKE 69 (Figure 112) ont été triés en fonction du moment de leur survenue : le jour de la semaine, le mois et la saison.

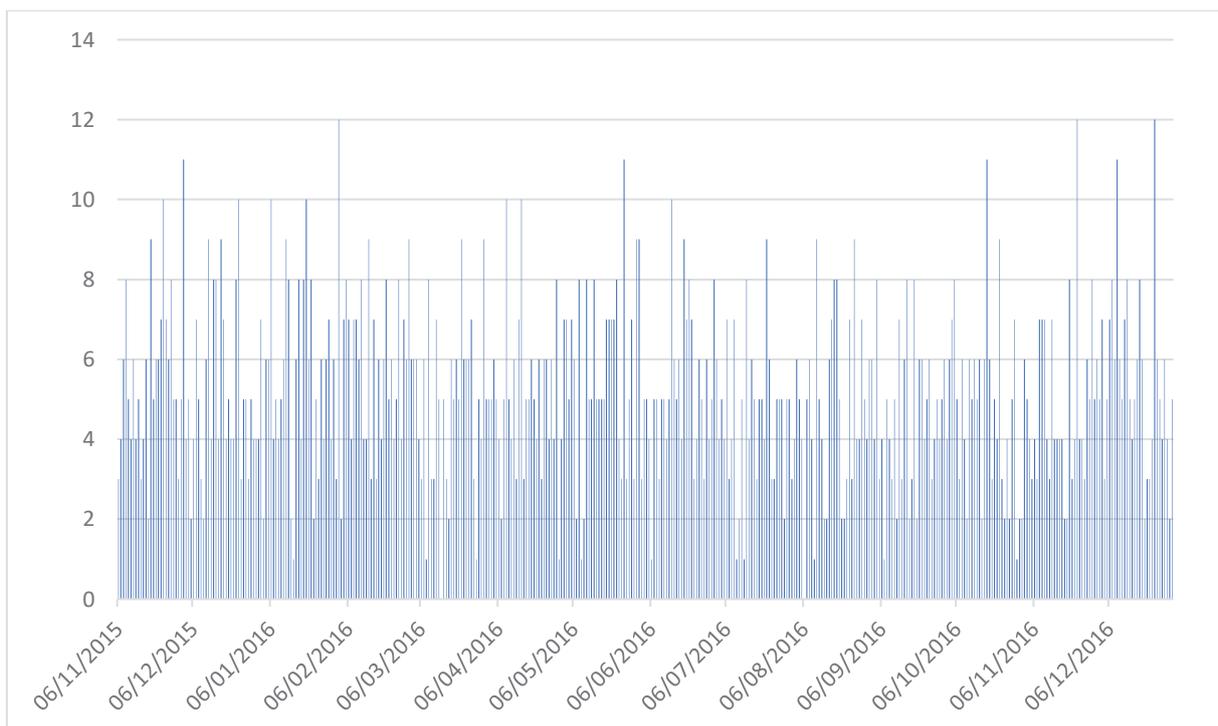


Figure 112 : Répartition de la totalité des AVC de la cohorte STROKE 69 durant la période d'inclusion (du 06/11/2015 au 31/12/2016) (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis a permis de comparer les différents échantillons afin de savoir s'ils étaient différents. Le but étant de savoir si un jour de la semaine, un mois ou une saison est plus propice à une augmentation de la survenue d'AVC. Ce test a été appliqué aux AVC selon trois échelles spatiales d'analyse : le Rhône, la Métropole et Lyon (Figure 113). En effet, nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle ces trois échelles avaient des caractéristiques propres, notamment par rapport à leur caractère plus ou moins urbain.

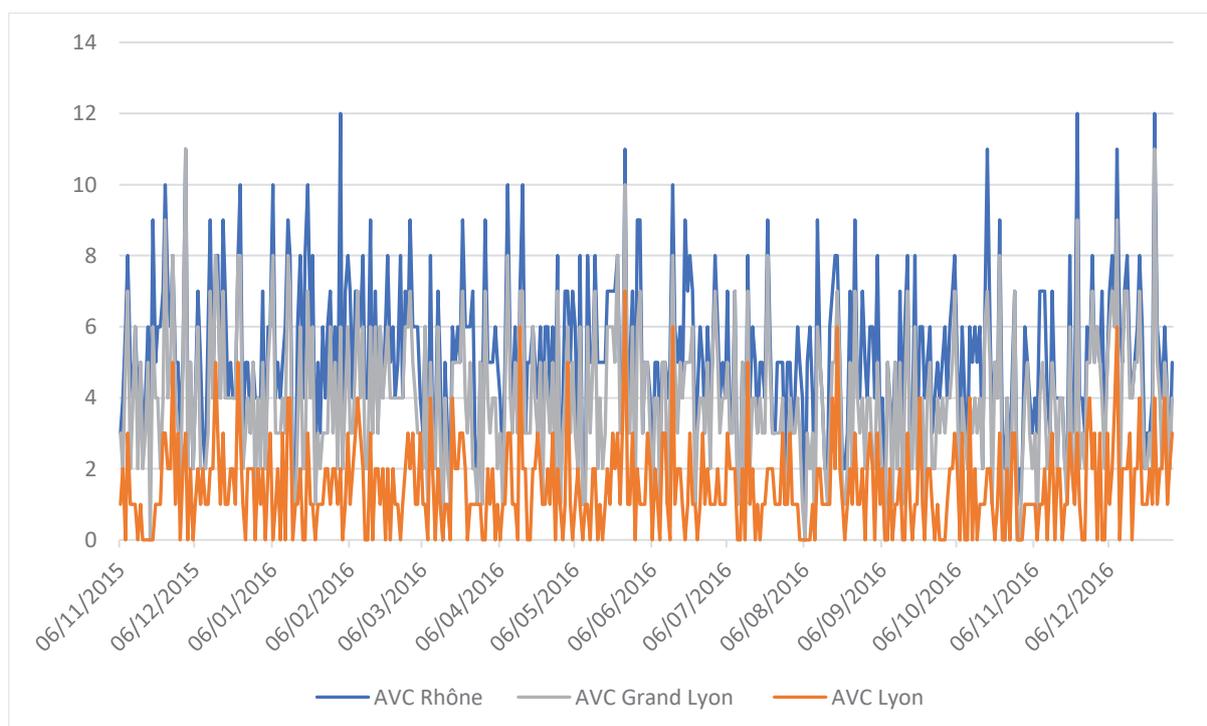


Figure 113 : Répartition des AVC de la cohorte STROKE 69 selon trois échelles spatiales : Rhône, Métropole, Lyon (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Etant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification de 0,05, l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. En d'autres termes, le test de Kruskal-Wallis nous informe sur le fait que les échantillons proviennent d'une population identique. Peu importe la référence calendaire utilisée, jour, mois ou saison, le test indique que les AVC ne semblent pas suivre une tendance de survenue selon une période particulière. Ces résultats sont identiques pour les trois échelles spatiales d'analyse.

Le test de Kruskal-Wallis a également été utilisé afin de savoir si un pic de pollution clairement identifié a un impact sur la survenue d'AVC. Les jours durant lesquels les seuils de  $PM_{10}$  ont été les plus élevés étaient du 30 novembre au 16 décembre 2016, avec une concentration maximale de  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$  enregistrée le 09 décembre 2016 (Figure 114). C'est cette période qui a été choisie comme période de référence pour comparer les échantillons d'AVC. Là aussi, indépendamment de l'échelle spatiale, aucune différence significative n'existe entre les trois périodes comparées : avant, pendant et après le pic de pollution. Un pic élevé de pollution ne semble donc pas avoir d'impact sur le risque de survenue et être à l'origine d'une sur-incidence.

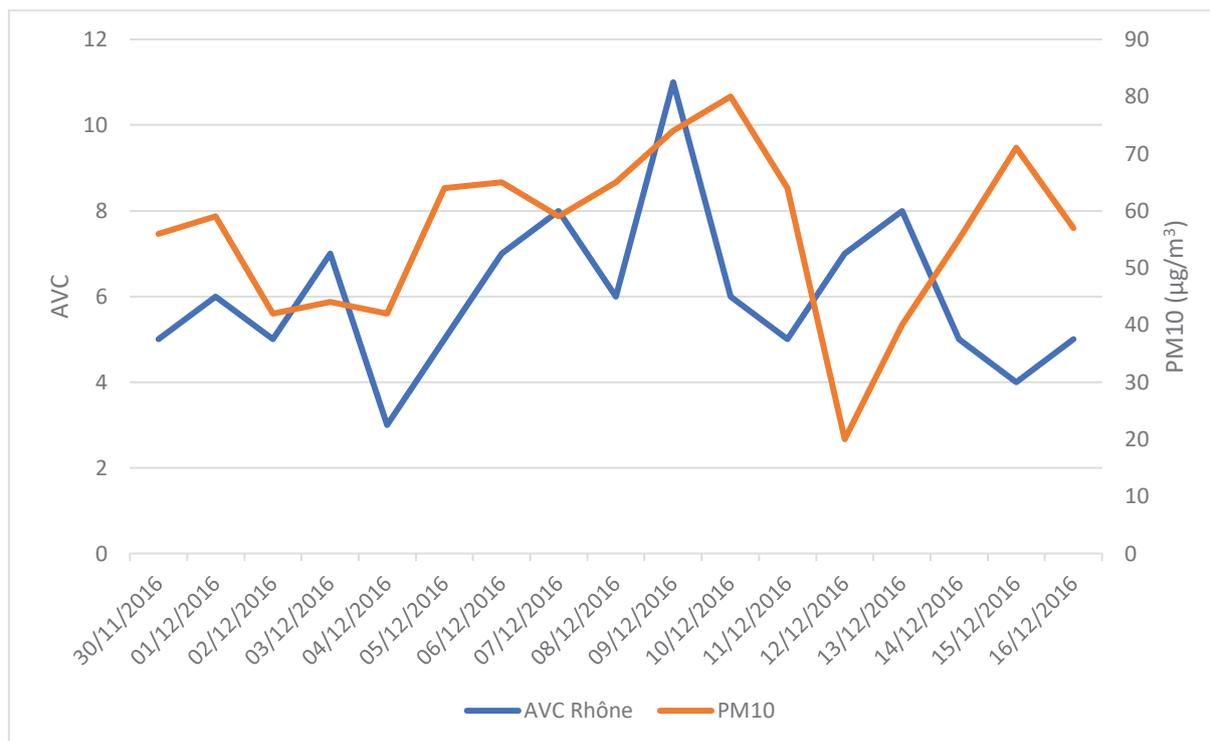


Figure 114 : Répartition des AVC et des concentrations en PM10 sur la période de dépassement des seuils autorisés (pic) du 30/11/2016 au 16/12/2016 (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

### 3.2. Les variables climatiques : une tendance à un type de temps à risque de survenue d'AVC ?

La littérature fait état de nombreuses études ayant étudié le lien entre polluants et AVC (314), cependant les variables climatiques ont été moins étudiées. A travers l'étude d'une série chronologique d'AVC, la cohorte STROKE 69, nous avons voulu tenter d'identifier un type de temps propice à la survenue d'AVC, tout en tenant compte de certaines variables calendaires.

Pour cela, 33 variables ont été sélectionnées en fonction de leur caractère explicatif de risque de survenue. Après avoir pris en compte la multicolinéarité, 20 variables ont été sélectionnées pour les analyses :

- Température minimale
- Moyenne des vitesses du vent
- Durée de précipitation
- Pression atmosphérique

- Humidité minimum
- Humidité maximum
- Durée d'ensoleillement
- Indice Atmo
- Concentration en SO<sub>2</sub>
- Concentration en NO
- Concentration en O<sub>3</sub>
- Concentration en PM<sub>2,5</sub>
- Direction du vent moyen maximal
- Jour
- Mois
- Semaine
- Occurrence de brouillard
- Occurrence de neige
- Occurrence d'orage

Une régression log-linéaire de Poisson a été réalisée afin d'expliquer la périodicité des AVC. Les variables ont été sélectionnées dans le modèle suivant une procédure *stepwise* ascendante, elles ont été ajoutées une à une et sélectionnées d'après le rapport de vraisemblance. Ce modèle de régression a été calculé aux trois échelles spatiales d'analyse retenues. Seuls les résultats de l'analyse à l'échelle la plus globale, le Rhône, sont présentés car le modèle ne sélectionne aucune variable explicative pour les deux autres échelles. Finalement, quatre types de variables ont été retenus pour expliquer les occurrences d'AVC thrombolysés du registre de RESUVal par commune (Tableau 18).

Variable	RR [IC95%]	p-value
Constante	4,787 [3,913 ; 5,884]	< 0,0001
Température minimale	0,995 [0,987 ; 1,002]	0,153
Oxyde d'azote	1,001 [0,999 ; 1,003]	0,198
Jour : - Mardi	1,300 [1,100 ; 1,535]	0,002

- Mercredi	1,199 [1,013 ; 1,418]	0,035
- Jeudi	1,171 [0,990 ; 1,386]	0,066
- Vendredi	1,219[1,029 ; 1,443]	0,022
- Samedi	1,111[0,937 ; 1,317]	0,226
- Dimanche	1,142 [0,965 ; 1,352]	0,123
Direction du vent moyen maximal :		
- DXY-30	0,911 [0,659 ; 1,259]	0,572
- DXY-40	1,147 [0,505 ; 2,606]	0,743
- DXY-60	0,735 [0,409 ; 1,321]	0,303
- DXY-70	1,091 [0,659 ; 1,806]	0,736
- DXY-80	0,535 [0,273 ; 1,050]	0,069
- DXY-90	1,293 [0,930 ; 1,798]	0,127
- DXY-100	0,894 [0,604 ; 1,321]	0,573
- DXY-110	0,464 [0,189 ; 1,135]	0,093
- DXY-120	0,934 [0,633 ; 1,377]	0,729
- DXY-130	0,753 [0,496 ; 1,144]	0,184
- DXY-140	0,859 [0,592 ; 1,248]	0,425
- DXY-150	0,940 [0,626 ; 1,412]	0,766
- DXY-160	1,066 [0,804 ; 1,415]	0,655
- DXY-170	1,022 [0,827 ; 1,263]	0,841
- DXY-180	0,932 [0,770 ; 1,130]	0,476
- DXY-190	1,002 [0,810 ; 1,239]	0,989
- DXY-200	0,920 [0,663 ; 1,276]	0,616
- DXY-210	1,258 [0,894 ; 1,771]	0,187
- DXY-220	0,757 [0,421 ; 1,361]	0,352
- DXY-240	1,076 [0,583 ; 1,985]	0,815
- DXY-250	0,744 [0,274 ; 2,017]	0,561
- DXY-260	1,358 [0,632 ; 2,918]	0,433
- DXY-270	0,325 [0,080 ; 1,315]	0,115
- DXY-280	1,552 [0,927 ; 2,598]	0,095
- DXY-290	1,224 [0,774 ; 1,937]	0,387

- DXY-300	1,033 [0,742 ; 1,438]	0,847
- DXY-310	0,617 [0,411 ; 0,925]	0,019
- DXY-320	0,977 [0,752 ; 1,271]	0,864
- DXY-330	0,889 [0,709 ; 1,115]	0,308
- DXY-340	1,059 [0,878 ; 1,278]	0,546
- DXY-350	0,812 [0,659 ; 0,999]	0,049
- DXY-360	0,941 [0,753 ; 1,176]	0,592

Tableau 18 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer la chronologie des AVC de la cohorte STROKE 69

Le Chi2 du LR ( $p=0,012$ ) indique que les variables retenues apportent une quantité d'information limitée. Cependant, le test de sur-dispersion ( $p=0,428$ ) nous informe sur le fait que les données sont distribuées selon une loi de Poisson. Ainsi, l'interprétation des résultats est la suivante : lorsque que les températures minimales diminuent et que la concentration en oxyde d'azote augmente, le nombre d'AVC augmente légèrement. En comparaison au lundi, tous les autres jours de la semaine augmentent le risque de survenue, et notamment le mardi ( $p=0,002$ ). La direction du vent moyen maximal (exprimée en degrés) est contributrice au modèle. De manière générale, étant les valeurs des *p-value*, la direction du vent semble moins significative pour expliquer la survenue périodique d'AVC. Toutefois, avec une *p-value* à 0,049, une direction du vent à 350 degrés nord semble diminuer le risque d'AVC par 1,231, tout comme une direction à 310 degrés nord ( $p=0,019$  ; RR 0,617 [0,411 ; 0,925]). Ainsi, le type de temps favorable aux AVC serait le suivant : température minimale élevée, concentration en oxyde d'azote, direction du vent à 350 degrés nord, particulièrement le mardi.

La même analyse a été réalisée en fonction de la moyenne des paramètres des 3 et 7 jours précédents le jour de survenue de l'AVC, permettant de savoir si ces paramètres ont un effet cumulé. Aucune variable n'a un niveau de significativité assez élevé pour être contributrice au modèle, peu importe l'échelle spatiale. Ainsi, l'effet cumulé de concentration en polluants, de forte humidité, de pression atmosphérique élevée ou d'ensoleillement ne semble pas modifier le taux de survenue d'AVC.

Comme pour l'analyse des facteurs explicatifs de la répartition spatiale des AVC, les résultats permettent d'apporter une information sur variables potentiellement explicatives de

la série chronologique. Toutefois, un approfondissement vis-à-vis de la méthode est à poursuivre. Le chapitre qui suit a pour objectif de discuter des résultats et des pistes futures pour appréhender au mieux les facteurs explicatifs.

## **Chapitre 3. Identifier les zones et les périodes de sur-incidence d'AVC pour adapter la prise en charge**

Analyser les logiques spatiales de répartition des AVC, identifier les facteurs spatiaux, temporels et climatiques explicatifs de survenue, c'est tenter de dresser un tableau complet de l'incidence d'AVC : où fait-on statistiquement plus d'AVC, pourquoi fait-on plus d'AVC à un endroit et quand les fait-on ?

Le but de cette approche était d'identifier les facteurs pour prédire au mieux les AVC afin de mettre en place des moyens de prévention efficaces en fonction de populations ciblées et adapter la prise en charge. En effet, une meilleure connaissance des zones les plus à risque de survenue, une identification des profils de population et des périodes à risque, permettent d'organiser au mieux la prise en charge. Cette analyse est donc en lien avec la première partie de notre travail portant sur l'accessibilité : optimiser la prise en charge.

Cependant, si l'approche est intéressante, les résultats sont plus ou moins décevants : cette partie a donc pour but de discuter des résultats, mettre en avant les apports de notre approche, mais également comment l'améliorer et corriger les erreurs et difficultés rencontrées.

### **1. Caractériser la répartition spatiale des AVC : étape essentielle d'identification de logiques de distributions géographiques**

Deux jeux de données ont été utilisés dans cette étude :

- La cohorte STROKE 69 : tous les AVC et AIT consécutifs pris en charge dans un SU ou une UNV du Rhône durant 14 mois (novembre 2015 à décembre 2016)
- Le registre RESUVal : tous les AVC thrombolysés, donc ischémiques, entre octobre 2010 et décembre 2016 sur le territoire du réseau (1479 communes réparties entre l'Ain, le Rhône, l'Isère, l'Ardèche et la Drôme).

Les AVC de la cohorte STROKE 69 ont pu être étudiés en fonction de l'âge des patients mais également du diagnostic. Une différence a été faite entre ischémie et hémorragie, ainsi qu'en fonction de l'âge des patients. Les données ont été standardisées, afin d'éliminer les éventuels effets dus à la structure de la population. Des valeurs potentiellement aberrantes sont présentes pour les patients de plus de 65 ans. La valeur la plus élevée s'explique par les chiffres du recensement qui semblent sous-estimer la population de l'IRIS Louis Pradel, situé en presqu'île lyonnaise dans les zones les plus densément peuplées de l'agglomération. Pour le reste, la présence d'une maison de retraite explique les taux élevés d'incidence comme c'est le cas à Montmelas-Saint-Sorlin où cinq patients sur les six y ont été pris en charge. Toutefois, certaines communes comme Salles-Arbuissonnas-en-Beaujolais paraissent avoir un taux élevé sans autre explication. Ce sont ces communes qu'il est intéressant d'étudier afin de savoir si elles sont spatialement différentes. Les données du registre des AVC thrombolysés n'ont pu être standardisées, mais les AVC ont été rapportés à la population de la commune et étudiés du point de vue l'âge. Le fait de ne pas standardiser les données ne semble pas faire ressortir de valeur aberrante.

Les indices d'autocorrélation spatiale ont apporté des résultats intéressants pour répondre à ces questions. En effet, au niveau global, c'est-à-dire les données étudiées dans leurs relations spatiales par rapport à la totalité de l'échantillon sur tout le Rhône, les résultats du Moran I indiquent que la répartition est dispersée pour les AVC de STROKE 69, sauf pour les AVC chez les moins de 65 ans qui semblent suivre une logique à l'agrégation. Cependant, ce test ne fait part que de la tendance générale de l'échantillon. L'autre indice global, la statistique General G, en fait de même. Dans ce cas, l'hypothèse de départ est une tendance à l'agrégation, on se pose alors la question de savoir si ces agrégats ont tendance à être regroupés selon des taux d'incidence élevés d'AVC ou faibles. Les résultats de ce test confirment le précédent. En effet, le jeu de données portant sur les AVC sans distinction d'âge et les AVC chez les plus de 65 ans ne sont pas agrégés, cependant l'incidence chez les patients de moins de 65 ans a bien une tendance à l'agrégation. Les clusters identifiés pour cet échantillon ayant une tendance à se regrouper entre IRIS de sous-incidence. Pour les AVC thrombolysés, les deux indices sont également complémentaires : le Moran I indique une tendance à l'agrégation, peu importe l'âge, et la statistique General G confirme cette agrégation en communes d'incidence élevée d'AVC.

Les indices locaux ont été utilisés pour représenter à l'échelle de l'IRIS (STROKE 69) et de la commune (RESUVal), et non plus à l'échelle de l'échantillon complet, les clusters. En effet, une absence significative à l'agrégation au niveau global ne représente que la tendance de l'échantillon, localement des IRIS/communes peuvent être regroupés. Ce sont ces indices locaux qui nous apportent le plus d'information utilisable dans le cadre de nos réflexions sur la prise en charge. Ces indices permettent d'identifier les IRIS/communes significativement différents de leurs voisins. Pour les deux jeux de données (STROKE 69 et RESUVal), des clusters de valeurs élevées ont été identifiés pour le LISA et le Gi\*. Leur présence soulève des questions sur les causes explicatives. Les premières hypothèses qui pourraient être avancées soulignent le lien entre risque de sur-incidence et localisation (rurale/urbaine) de ces clusters/points chauds, accès aux soins, desserte médicale, mais aussi par rapport au niveau socio-économique des populations et en particulier au niveau de défaveur. C'est pour répondre à ces questions que les analyses sur les facteurs explicatifs présentées dans ce manuscrit ont été réalisées. Des clusters de sous-incidence ont également été identifiés par le LISA dans les deux jeux de données. Ces clusters LL sont notamment les marqueurs d'effets de bords. Dans ces IRIS/communes l'incidence d'AVC est statistiquement plus faible que l'incidence des territoires voisins. Du fait de leur localisation à la frontière des aires d'inclusions, ces clusters sont le reflet d'une fuite des patients. En effet, il ne s'agit pas d'une réelle sous-incidence mais potentiellement de patients qui n'ont pas été pris en charge dans les structures de soins de l'aire d'inclusion car ils sont certainement plus proches d'un SU ou d'une UNV située dans un département voisin. Ce constat nous fait nous demander si les jeux de données utilisés reflètent pleinement l'incidence et la prise en charge des AVC de ces aires d'études. Si ces patients n'ont pas été inclus c'est que leurs pratiques réelles sont bien celles d'aller à la structure la plus proche, donc pas nécessairement dans l'aire d'inclusion. Ainsi, les patients inclus et leur répartition spatiale correspondent bien au volume de patient effectivement pris en charge. Les populations ayant été identifiées comme ayant des logiques spatiales d'incidence élevées, HH ou *hot-spot*, correspondent aux populations à prendre en charge de manière effective. Toujours par rapport à ces clusters LL, ils sont plus marqués parmi les patients de la cohorte STROKE 69 lorsqu'il s'agit d'étudier la répartition des diagnostics ischémiques seuls. La plus forte présence d'agrégats de sous-incidence s'explique certainement par l'état du patient. En effet, lorsque les AVC hémorragiques sont inclus, la fuite de patients semble moins forte. Cela s'explique certainement par le caractère plus vital de la

prise en charge des AVC hémorragiques qui est ainsi le plus souvent assuré par un SMUR. Le SMUR étant régulé par le SAMU du département du patient et organisé selon ce découpage administratif, les patients sont ensuite admis dans un SU ou une UNV du département.

Cette étude s'appuie sur plusieurs points forts justifiant son intérêt et, en particulier, sa validité statistique. La première est liée aux données utilisées, provenant d'une cohorte et d'un registre. Ces bases de données sont exhaustives et permettent d'avoir un état des lieux complet de la survenue des AVC dans un territoire donné, au cours d'une période donnée. Les analyses d'autocorrélation spatiale sont donc représentatives du territoire étudié et de la prise en charge effective de l'AVC. L'autre avantage de cette étude est la complémentarité des deux outils d'analyse statistique, qui permettent de confirmer les résultats et ainsi valider les agrégats, notamment de valeurs élevées (164,315). Par ailleurs, au niveau de l'échelle d'analyse proposée pour étudier ces deux jeux de données. Disposer de l'adresse exacte de résidence des patients de STROKE 69 a un intérêt notamment car cela permet d'utiliser le découpage en IRIS au niveau de la Métropole. Pour les communes rurales, les limites administratives de la commune correspondent à un IRIS. Mais dans les zones denses cela permet d'avoir une analyse plus fine et ainsi une compréhension des phénomènes à l'échelle des quartiers. Or on sait qu'en milieu urbain, surtout lorsqu'il est densément peuplé, le profil des habitants varie d'un quartier à l'autre. Disposer de l'adresse exacte a ainsi permis de réaliser une analyse granulométrique plus fine du territoire. Plus l'échelle est fine, plus les analyses de distribution spatiale sont significatives des tendances réelles sur le territoire (167,241,316).

Toutefois, cette étude comporte aussi plusieurs limites. La première de ces limites concerne la taille des échantillons. Pour ce qui est de STROKE 69, si l'utilisation d'une cohorte épidémiologique présente des avantages certains, la période d'inclusion de la cohorte semble un peu courte dans le contexte de l'analyse par modèle d'autocorrélation spatiale. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettrait une plus grande puissance statistique et, par conséquent, une réelle validation des résultats des analyses des modèles spatiaux. Une réponse à ce manque de patients pourrait être de travailler sur un registre régional, par exemple, sur une plus longue période de temps, comme cela a été le cas aux États-Unis pour étudier la distribution spatiale de la mortalité due aux AVC (168), ou en France (239,241). Cependant, en augmentant l'échelle de l'analyse, il y a un risque de perte d'exactitude

géographique dans la localisation des patients et la conformité des données. Cette perte d'information géographique est ainsi visible à travers le registre des AVC thrombolysés de RESUVal. Il est difficile de travailler sur un territoire aussi étendu, sans perdre de l'information au moment de l'inclusion des patients. D'autres bases de données administratives françaises disponibles à grande échelle existent et pourraient être utilisées. Cependant, elles ne permettent pas de localiser le patient à une échelle plus fine que le code postal, sachant qu'un code postal peut regrouper plusieurs communes. De plus, les données sont extraites grâce au PMSI qui utilise la Classification Internationale des Maladies (10e révision). Ces bases de données hospitalières ont l'avantage de permettre un suivi fiable et complet de la population. Toutefois, la validité des données médicales est remise en question (317). Le risque associé à l'utilisation de ces bases de données repose notamment sur le diagnostic confirmé d'AVC, au risque d'analyser les faux positifs et d'oublier les faux négatifs.

L'identification des agrégats était l'étape essentielle et indispensable à la formulation d'hypothèses sur la présence de lieux de survenue du risque d'AVC, et donc à l'identification des populations à risque. Nous avons donc dans un second temps essayé de comprendre les causes de cette sur-incidence spatiale.

## **2. Expliquer la répartition spatiale des AVC : la difficulté de mesurer l'impact des inégalités de santé sur le risque de survenue**

Les facteurs explicatifs à l'origine des inégalités de santé sont multiples et peuvent être difficiles à identifier. Les analyses statistiques réalisées afin d'identifier les facteurs les plus pertinents pouvant expliquer l'hétérogénéité spatiale de survenue ont donné des résultats mitigés. Seules les analyses portant sur les données de STROKE 69 ont permis d'avancer quelques hypothèses. En effet, le traitement des données de RESUVal n'a pas permis de tirer de conclusions solides sur les facteurs explicatifs de la survenue d'AVC, nous allons également revenir sur ce point.

Pour ce qui est des résultats du modèle prédictif établi à partir des 62 variables retenues pour l'analyse, 14 variables semblent être significatives afin d'expliquer les AVC. Parmi ces variables, celles pour lesquelles les RR sont les plus élevés, multipliant le risque de survenue, sont des variables principalement liées au fait que la population est âgée. Cette observation n'a rien de surprenant étant donné que les analyses n'ont pas pris en compte l'âge des patients en ajustant au préalable les données. Il serait intéressant de refaire ces analyses en ajustant le modèle sur l'âge des patients et le sexe, même si ce dernier a certainement moins d'impact d'un point de vue spatial. Le fait de ne pas avoir ajusté sur l'âge notamment explique certainement en partie les résultats du modèle. Le LISA et le GI\* avaient précédemment identifié des communes représentant des clusters de sur-incidence. L'intérêt de l'approche présentée étant de savoir si certaines variables pouvaient expliquer ces zones significatives de sur-incidence. Afin de savoir si les 14 variables sélectionnées permettent de correctement prédire les AVC, nous avons représenté spatialement les résidus ( $\text{résidus} = \text{AVC observés} - \text{AVC prédits}$ ) du modèle (Figure 115). Étant donné la distribution des résidus (Figure 107), malgré un Chi2 du LR significatif et un test de sur-dispersion confirmant la distribution selon une loi de Poisson, il semble que le modèle de régression ne puisse correctement expliquer le risque de survenue d'un AVC, notamment pour les valeurs extrêmes (élevées et faibles). Les communes de Salles-Arbuissonnas-en-Beaujolais et Ouroux ne trouvant par exemple pas de réelle explication à leur sur-incidence à travers les variables du modèle. Comme nous l'avons dit précédemment, pour une commune comme Montmelas-Saint-Sorlin l'explication réside au cas particulier de la présence d'une maison de retraite au sein de la commune. Cependant, les difficultés de prédiction pour les valeurs faibles peuvent être nuancées. En effet, d'après les résidus, dans les zones précédemment identifiées comme des clusters LL soumis aux effets de bords, le modèle surestime le nombre d'AVC. Cependant dans ces communes la prise en charge des patients n'est pas égale au reste du territoire, le modèle ne peut mesurer les effets de bords. La régression log-linéaire de Poisson a été utilisée pour expliquer la survenue d'AVC, toutefois l'inconvénient principal de cette méthode est la taille de l'échantillon. En effet, nous manquons certainement de puissance ce qui fait que le modèle a des difficultés pour prédire les AVC.

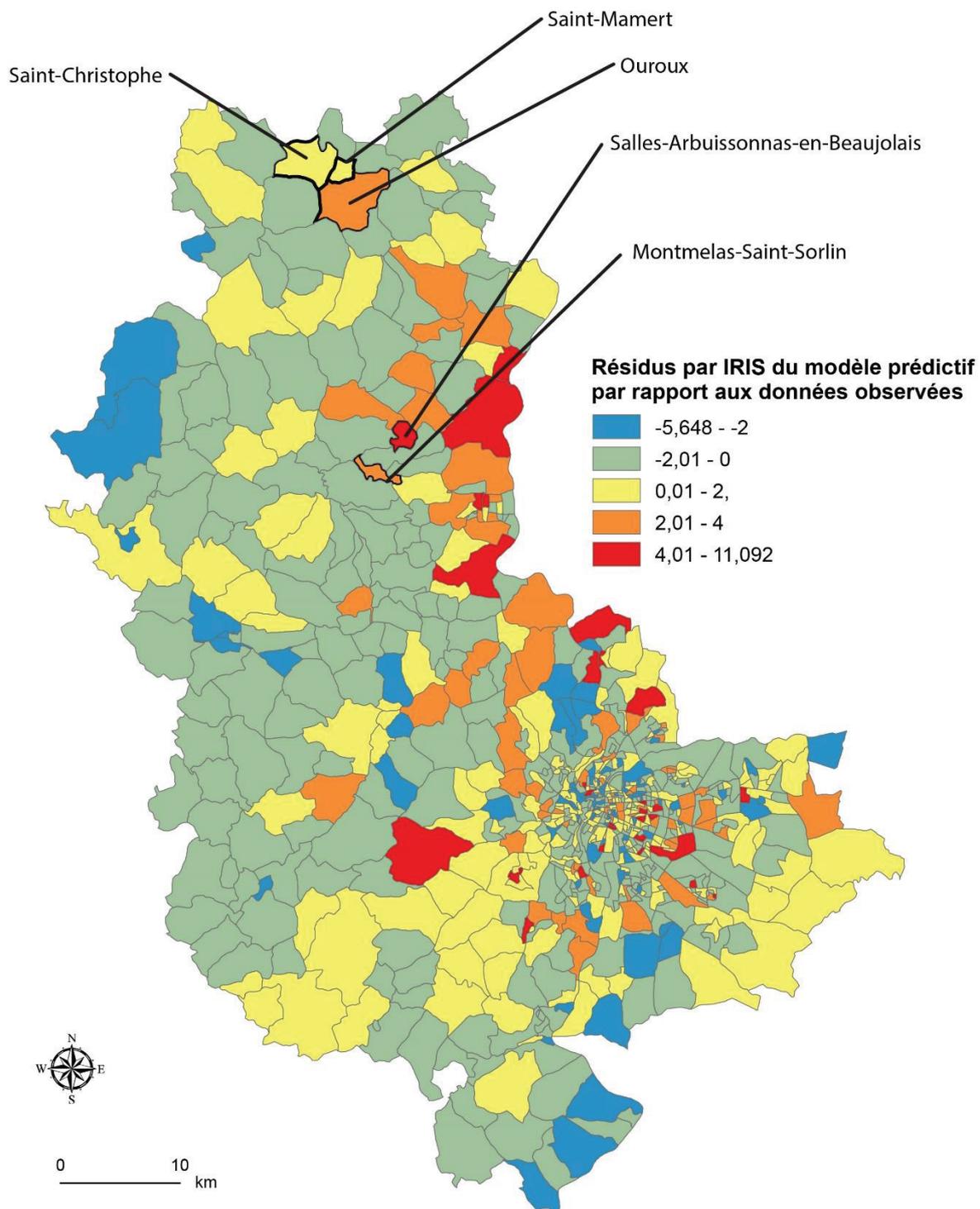


Figure 115 : Représentation spatiale des résidus du modèle de régression des AVC de STROKE 69 (réalisée par J. Freyssenge, 2019)

Les modèles calculés pour savoir si l'EDI explique la survenue d'AVC dans la cohorte STROKE 69 et les mêmes analyses réalisées pour les AVC de RESUVal ne donnent pas des

résultats satisfaisants. En effet, ces résultats sont difficilement exploitables étant donné les résultats du test de sur-dispersion indiquant que les données ne sont pas distribuées selon une loi de Poisson. Ainsi, les paramètres du modèle ont tendance à être trop souvent significatifs. Une solution aurait pu être de réaliser une régression de Poisson ajustée (multiplication des erreurs standard par « *Khi-deux de Pearson / DDL* » et division du *Khi-deux de Wald* par la même formule). Cependant, cette régression ajustée n'est pas non plus la solution optimale car elle a tendance à surestimer la variabilité. La solution pour pallier à ce problème de sur-dispersion aurait été le recours à une régression binomiale négative qui estime les paramètres du modèle grâce au maximum de vraisemblance (318). Les mêmes traitements devront être réalisés dans le futur en tenant compte de la sur-dispersion à l'aide d'une régression binomiale négative.

Nous avons tenté d'expliquer la pathologie en fonction, notamment, de facteurs sociaux liés aux individus, mais nous avons pris en compte d'autres facteurs. En effet, l'exposition inégale aux risques de maladie est multifactorielle : facteurs sociaux, facteurs liés aux conditions de vie et facteurs liés aux modes de vie (comportement à risque). Au niveau territorial ces derniers facteurs sont difficiles à mesurer. Il est donc très difficile de prendre en compte tous les facteurs explicatifs de la pathologie, et d'autant plus de « déterminer le sens de la causalité entre santé et [...] position sociale » (117). C'est pour tenter d'appréhender ces facteurs de la manière la plus globale possible que nous nous sommes intéressés aux inégalités géographiques. En effet, les inégalités sociales influencent les inégalités géographiques par un processus de « différenciation socio-spatiale » (117), c'est-à-dire une répartition hétérogène de profils socio-économiques de la population en fonction des territoires. Or, inégalités sociales et inégalités de santé entretiennent une relation complexe de causalité largement démontrée dans la littérature, étudier les inégalités géographiques revient à essayer de comprendre les inégalités de santé. Les déterminants sociaux ont un impact important sur la santé, ainsi les inégalités sociales expliquent en partie les inégalités territoriales en matière de santé. Ainsi, du point de vue spatial, un certain nombre de facteurs peuvent être identifiés comme jouant un rôle de « déterminant de santé », sans pour autant associer cette corrélation à la causalité de survenue de faire un AVC (20). Montrer une corrélation géographique était l'objectif de notre étude.

Cependant, malgré l'intérêt de notre approche, il faut bien avoir à l'esprit que les études que nous avons menées sont dites écologiques (à partir de données agrégées) (319–321). Elles permettent dans notre cas d'essayer d'expliquer la survenue d'AVC à travers l'identification de facteurs de risque. Les études présentées n'ont pas pour objectif de vouloir expliquer à l'échelle individuelle le risque de survenue, mais bien à l'échelle d'un groupe de population (commune ou IRIS). En effet, en raison de biais écologiques, il n'est pas possible d'extrapoler les résultats à l'échelle de la population d'une commune à un individu de cette commune (322). Cependant, ce type d'étude est également source de biais. En effet, des biais de spécification peuvent exister, liés à la variabilité du niveau d'exposition aux facteurs de risque de chaque individu, des biais de confusion peuvent également être présents du fait qu'un autre facteur de risque n'est pas été pris en compte, et enfin d'agrégation (écologique) qui veut que les personnes ayant eu un effet n'ont pas forcément été exposées au facteur de risque étudié au sein de l'aire géographique (116). Pour prendre en compte ce biais écologique, des données individuelles pourraient être combinées (116). La mesure de la défaveur illustre ce problème des biais. En effet, il est avéré que l'état de défaveur matérielle et sociale de la population est sans conteste un déterminant fondamental de l'état de santé. Cependant les études sur le sujet présentes dans la littérature peinent à établir un lien direct. Ainsi, l'étude de Walsh et al. (323) démontre que la défaveur n'explique pas les taux élevés de mortalités à Glasgow. En effet, les villes de Manchester et Liverpool ont un niveau de défaveur identique, sans pour autant avoir un taux de mortalité équivalent. Ainsi, si un lien peut être fait entre défaveur et mortalité en un endroit, ce lien n'est pas valable pour tous les territoires avec des caractéristiques de défaveur identiques.

Outre une dimension spatiale, les maladies peuvent se répartir dans le temps selon une logique bien spécifique. Il peut exister une périodicité dans les séries chronologiques d'AVC, mais également des facteurs explicatifs à cette périodicité. C'est cela qui a été étudié dans une dernière partie.

### 3. Expliquer la répartition temporelle des AVC : une sur-incidence liée à des épisodes exceptionnels ?

L'explication du risque de survenue par une corrélation géographique de l'analyse des déterminants, notamment sociaux, de la santé est complexe. L'approche temporelle permettant d'expliquer la survenue d'AVC l'est également.

En effet, comme pour les analyses spatiales, il s'agit d'une approche complexe pour laquelle les causes sont multifactorielles. Du point de vue de l'analyse de la série chronologique en fonction des variables calendaires, le but de l'étude était de savoir si une tendance existait pour qu'une période soit plus propice qu'une autre. Les jours de la semaine étaient comparés les uns aux autres, tout comme les mois et les saisons. Au final, aucune tendance n'a été révélée par les tests statistiques. Il en a été de même pour l'analyse d'un événement précis : un pic de pollution. En effet, le lien entre pollution et survenue d'AVC est documenté dans la littérature. Cependant, dans notre cas, le pic de pollution ne semble pas avoir une influence sur le nombre de cas d'AVC. Analyser de telles tendances est très complexe sur un seul événement tel que le pic de pollution de décembre 2016. En effet, ce pic est relativement localisé (le département du Rhône), ce qui est un atout car un trop grand nombre de sources de pollution dans l'espace serait un biais pour tenter d'expliquer le lien. Cependant, le fait de se focaliser sur un seul territoire rend la recherche de corrélation complexe car nous manquons de données pour pouvoir avoir assez de puissance dans l'analyse. Une solution pourrait être d'analyser la survenue d'AVC sur plusieurs événements identiques à ce pic de pollution.

Nous avons également tenté d'expliquer la série chronologique en fonction de variables climatiques relatives aux concentrations en polluants et aux données météorologiques. L'objectif était de savoir si un type de temps pouvait expliquer le risque de survenue d'AVC. Les résultats ont permis de sélectionner quelques paramètres comme potentiellement explicatifs, notamment la température minimale et la concentration en oxyde d'azote. Cependant, les facteurs confondants liés à ce type d'analyse sont là aussi nombreux. Une première solution pourrait être d'ajuster les données sur la température moyenne, l'humidité ou la pression atmosphérique par exemple afin ensuite d'étudier le lien éventuel avec certains polluants (270,275,276).

Nous avons utilisé une régression de Poisson pour tenter d'expliquer le lien entre survenue et type de temps à risque. Une autre approche pourrait s'intéresser aux modèles bayésiens. Tel que nous l'avons fait, les unités géographiques sont la « réalisation d'une variable aléatoire ayant une distribution de Poisson dont le paramètre, correspondant au RR, est considérée comme fixe et inconnu ». Dans les modèles bayésiens le paramètre est lui-même une variable aléatoire distribuant les risques entre les unités géographiques selon une distribution dite *a priori*. Le RR estimé correspond alors au résultat de la combinaison de l'information *a priori* et de l'information apportée par les observations. Lorsque l'information est principalement due aux données, c'est la vraisemblance qui est importante. Au contraire, lorsque l'information est apportée par la loi *a priori* (116) c'est que les données sont peu informatives, cette information *a priori* est donc essentielle. La méthode bayésienne est une méthode exploratoire des données, utilisant des lois de probabilités pour estimer les paramètres du modèle. Cette approche bayésienne est adaptée aux petits échantillons de données, d'où son intérêt pour l'identification de paramètres prédictifs des AVC, spatiaux et temporels.

Etant donné les approches mises en place tout au long de ce manuscrit, une analyse spatio-temporelle du risque de survenue de l'AVC semble une perspective intéressante pour la poursuite de ce travail. En effet, les risques liés à une pathologie peuvent varier dans l'espace et dans le temps. Les modèles spatio-temporels permettent de décrire l'évolution de la répartition spatiale des maladies dans le temps. Ainsi, « l'inclusion de la composante temporelle permet d'étudier la stabilité de la distribution spatiale des maladies dans le temps » (116).



## Résumé

Trois approches complémentaires sont développées dans cette partie. Le but de ces approches étant d'appréhender au mieux les logiques spatio-temporelles de survenue d'AVC et leurs facteurs explicatifs. Cela ayant pour but d'améliorer les réflexions sur la prise en charge afin d'anticiper spatialement et chronologiquement les AVC. Les méthodes ont été testées sur deux jeux de données. Le premier est la cohorte STROKE 69. Cette cohorte a inclus tous les patients consécutifs âgés de plus de 18 ans, ayant été admis pour suspicion d'AVC ou AIT avec début des symptômes inférieurs à 24 heures du Rhône, entre novembre 2015 et décembre 2016. RESUVal est le premier réseau des urgences régional, fondé en 2010. Il inclut les patients thrombolysés de son territoire au sein d'un registre. Les patients analysés dans cette étude ont été thrombolysés entre 2010 et décembre 2016.

Dans un premier temps, les AVC ont été étudiés grâce à des méthodes statistiques d'analyse spatiale. Jusqu'à présent ces approches ont majoritairement été menées dans le cadre de l'analyse de la répartition d'autres pathologies (164–167), mais peu portent sur les AVC (168,169). Les méthodes statistiques d'analyse d'autocorrélation spatiales ont été choisies afin de caractériser spatialement l'incidence d'AVC. Ces méthodes ont pour objectif de tester la répartition d'une maladie. L'identification de phénomènes géographiques spécifiques spatiaux est essentielle pour comprendre les comportements spatiaux d'une maladie (172). Les méthodes d'autocorrélation spatiale sont basées sur des algorithmes "pour déterminer quelles zones sont aberrantes par rapport à leurs voisines et peuvent prendre en compte la distribution sous-jacente de la population étudiée" (159). Le second temps de notre étude avait pour but de comprendre quelles pouvaient être les possibles causes et leur effet. Les inégalités sociales de santé peuvent être définies comme « toute relation entre la santé et l'appartenance à une catégorie sociale » (203). Identifier les causes permet de réduire les inégalités sociales de santé. Dans notre cas, nous disposons de petites unités spatiales d'analyse, l'IRIS ou la commune, et du nombre d'AVC, ce qui suppose d'utiliser un modèle GLM (modèle linéaire généralisé de l'anglais *Generalized Linear Model*) de régression log-linéaire de Poisson (116). La variable dépendante est le nombre d'AVC, qui est une variable de comptage (valeurs entières positives et nulles), qui suit une distribution de Poisson étant donné que la majorité des IRIS ont un petit nombre d'AVC et la minorité un grand nombre. La régression de Poisson permet d'expliquer la probabilité inconnue de survenue d'un AVC en

fonction des variables sélectionnées et leur importance dans le modèle explicatif. Le troisième temps de l'étude avait pour but d'étudier les tendances temporelles afin de savoir si des périodes étaient plus propices à la survenue d'AVC. Ces tendances ont été étudiées à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les jours de semaines, les mois et les saisons, ainsi que pour un pic de pollution. Enfin, la série chronologique a été étudiée pour connaître les variables explicatives de l'incidence temporelle d'AVC. Les paramètres du modèle ont été analysés à l'aide d'une régression log-linéaire de Poisson.

Les statistiques d'autocorrélation spatiale ont identifié une tendance à l'agrégation, avec des clusters de sur-incidence principalement dans le nord du Rhône pour les AVC de STROKE 69 et dans le Rhône et l'Ain pour les AVC thrombolysés de RESUVal. Ces outils ont également apporté des informations intéressantes sur l'identification des zones soumises aux effets de bords : fuite des patients vers un SU ou une UNV voisine au territoire d'étude. Le modèle a sélectionné des paramètres permettant de prédire le nombre d'AVC principalement liés à l'âge de la population. Les données de STROKE 69 n'ayant pas été ajustées sur l'âge, ces résultats sont cohérents mais apportent ainsi peu d'information nouvelle sur l'identification des facteurs. La régression réalisée avec comme seul facteur l'EDI et les régressions de Poisson réalisées sur les AVC thrombolysés ont permis de dégager des paramètres. Cependant, du fait d'une sur-dispersion, les paramètres ont tendance à être trop souvent significatifs, rendant l'interprétation des résultats limitée. Au niveau de la série chronologique d'AVC, aucune tendance n'a été trouvée que ce soit en fonction des jours, mois, saisons ou durant le pic de pollution aux PM10. Les résultats de la régression de Poisson n'ont pu identifier des paramètres que pour les AVC du Rhône, le jour de survenue de l'AVC. Ainsi, un type de temps semble propice aux AVC : lorsque les températures sont basses, la concentration en NO élevée et une direction du vent de plus de 300 degrés nord.

L'étude de l'autocorrélation spatiale menée est robuste, par le fait qu'elle s'appuie sur des données exhaustives de cohorte et registre, mais également par la complémentarité des deux outils d'analyse statistique utilisés, qui permettent de confirmer les résultats et ainsi valider les agrégats, notamment de valeurs élevées. L'identification des agrégats était l'étape essentielle et indispensable à la formulation d'hypothèses sur la présence de lieux de survenue à risque d'AVC, et donc à l'identification des populations à risque. La seconde étape de notre analyse permettait de comprendre les causes de cette sur-incidence spatiale. Les facteurs

explicatifs à l'origine des inégalités de santé sont multiples et peuvent être difficiles à identifier. Les analyses statistiques réalisées afin d'identifier les facteurs les plus pertinents pouvant expliquer l'hétérogénéité spatiale de survenue ont donné des résultats mitigés. Seules les analyses portant sur les données de STROKE 69 ont permis d'avancer quelques hypothèses, cependant de futures analyses devront mettre en place des modèles ajustés sur l'âge notamment. Il semble que le modèle de régression ne puisse correctement expliquer le risque de survenue d'un AVC, notamment pour les valeurs extrêmes (élevées et faibles). Les communes de Salles-Arbuissonnas-en-Beaujolais et Ouroux, identifiées comme des clusters de sur-incidence (HH et *hot-spot*) ne trouvant par exemple pas de réelle explication à ce phénomène à travers les paramètres du modèle. Pour les données de RESUVal notamment, de futures analyses devront prendre en compte la sur-dispersion des données, le recours à une régression binomiale négative semble être une solution. Ces résultats s'expliquent en partie par l'exposition inégale aux risques de maladie qui est multifactorielle. Cependant, il est essentiel d'étudier les inégalités géographiques car cela revient à essayer de comprendre les inégalités de santé. Ainsi, montrer une corrélation géographique était l'objectif de notre étude. Pour autant, ce type d'étude est également source de biais : de spécification, de confusion et écologique. Ces biais sont en partie une explication aux résultats trouvés. L'analyse de la série chronologique est également une approche complexe pour laquelle les causes sont multifactorielles. Les analyses de tendance n'ont pas trouvé de différences dans les distributions. Cependant, analyser de telles tendances est très complexe, notamment sur un seul événement, nous manquons ainsi certainement de cas pour avoir assez de puissance statistique. Une solution pourrait être d'analyser la survenue d'AVC sur plusieurs événements identiques à ce pic de pollution. Pour ce qui est de l'identification de paramètres explicatifs de la temporalité d'AVC, les facteurs confondants sont là aussi nombreux. Une première solution pourrait être d'ajuster les données (température moyenne, humidité, etc.) pour ensuite d'étudier le lien éventuel avec certains polluants (270,275,276). Une autre approche pourrait s'intéresser aux modèles bayésiens, qui s'appuient sur des lois de probabilités pour prédire les AVC.

Finalement, une analyse spatio-temporelle du risque de survenue de l'AVC semble une perspective intéressante pour la poursuite de ce travail. En effet, les risques liés à une pathologie peuvent varier dans l'espace et dans le temps. Ainsi, « l'inclusion de la composante

temporelle permet d'étudier la stabilité de la distribution spatiale des maladies dans le temps » (116).

# Conclusion générale

Ce travail de recherche a été réalisé au sein d'un réseau d'urgences, RESUVal, dans le cadre d'une convention Cifre. Il s'inscrit pleinement dans les objectifs du réseau qui sont de fédérer des médecins et neurologues autour de recommandations pour optimiser la prise en charge et ainsi promouvoir un accès universel au traitement peu importe le lieu de la prise en charge. Ce travail a également bénéficié des nombreux échanges avec les acteurs (urgentistes, neurologues, pompiers) de la prise en charge des AVC et les chercheurs, notamment en santé publique, travaillant déjà sur le sujet. Ce travail avait pour objectif de comprendre les mécanismes liés à la prise en charge de l'AVC, aussi bien en termes d'accès au traitement qu'en termes de répartition spatiale de la pathologie : où et comment prendre en charge les patients. Répondre à cet objectif avait pour finalité de proposer des améliorations très opérationnelles au niveau de la prise en charge : à la phase aiguë pour optimiser les temps d'accès au traitement, et au moment de la prévention pour cibler les populations les plus à risque. L'originalité de ce travail réside dans son approche territoriale. En effet, les outils et méthodes de la géographie ont été utilisés afin d'étudier la dimension territoriale de la pathologie en région Rhône-Alpes, jusqu'alors peu explorée.

Au niveau méthodologique, ce travail a permis de développer une méthode fiable de mesure de l'accessibilité à partir du réseau routier. Notre approche a permis d'améliorer notre connaissance des temps d'accès au traitement, depuis le moment où le patient contacte le SAMU centre 15 et selon différentes stratégies de traitement, modes de transport et conditions de circulations. Cette pluralité de facteurs pris en compte dans la mesure de l'accessibilité fait l'originalité de l'approche et son caractère innovant. Par ailleurs, la possibilité qui nous a été donnée à travers notre collaboration avec le SDMIS de travailler sur des temps d'accès en données réelles a été essentielle pour l'enrichissement de notre méthode. De futurs travaux sont notamment en cours de développement afin de pérenniser ce partenariat essentiel pour comprendre les mécanismes de la prise en charge et valider les calculs théoriques à partir des données réelles. Cette caractérisation du territoire selon les temps d'accès au traitement a apporté un regard nouveau sur les réflexions portant sur la prise en charge. En effet, cette étude a notamment permis d'identifier des zones à risque de

retard de prise en charge et à perte de chance supplémentaire de récupération. Les études sur l'accessibilité présentées dans ce travail de recherche ont été réalisées sur un territoire test, le Rhône, avec pour objectif d'être adaptables à un territoire plus large : régional ou national.

De façon complémentaire avec ces premiers travaux sur l'accessibilité permettant de savoir comment prendre au mieux en charge le patient, un second axe de recherche avait pour objectif de savoir où il y avait le plus d'AVC et ainsi d'essayer de comprendre pourquoi ces inégalités géographiques existent. Ce second axe de recherche a permis de valider des choix méthodologiques et de tester des approches pour analyser la répartition spatiale des AVC. Ainsi, après avoir identifié les zones à risque de retard, nous avons identifié les zones (spatiales et temporelles) à risque de sur-incidence, c'est-à-dire spatialement significatives. La notion de corrélation géographique a ainsi structuré ce travail. Nous avons dans un premier temps utilisé des méthodes statistiques performantes et robustes pour caractériser spatialement notre aire d'étude en fonction des formes de distribution des AVC. Puis nous avons tenté d'expliquer ces formes à l'aide d'approche fondée sur la corrélation géographique : expliquer une pathologie en fonction de son territoire. Cela nous a permis de valider notre approche méthodologique mais également d'identifier les limites et les améliorations à apporter pour avoir une utilisation future des données appropriée.

Ce travail de recherche permet d'avoir une vision relativement complète, du moins globale de la pathologie. L'approche géographique permet de comprendre deux mécanismes majeurs de l'AVC, à savoir connaître la répartition des patients et identifier des zones de sur-incidence et caractériser le territoire en fonction des temps d'accès au traitement. Ce panorama est complémentaire des études réalisées en épidémiologie, preuve de l'apport de notre discipline et du besoin de développer une réflexion pluridisciplinaire pour correctement appréhender les enjeux liés à une pathologie. La dimension spatiale est essentielle dans les études en santé, mais malheureusement bien trop souvent sous-étudiée.

Notre travail, outre son approche scientifique, a pour volonté d'être opérationnel et ainsi d'apporter des solutions aux décideurs et aux acteurs de la santé pour optimiser la prise en charge des patients victimes d'un AVC. Ce travail s'inscrit pleinement dans le contexte actuel qui a pour objectif une amélioration globale de la santé. Cet objectif ne peut être atteint qu'à l'aide d'outils ciblés permettant de délivrer le bon message aux populations concernées.

Identifier les populations à risque de survenue s'inscrit dans cet objectif. Notre approche de l'accessibilité, quant à elle, permet notamment de fournir des outils d'aide à la décision pour les professionnels de la santé, outils qui permettent d'accompagner leurs pratiques.

Les inégalités d'accès et les inégalités spatiales en général sont liées aux inégalités sociales de santé. En effet, comme cela a été rappelé durant ce travail de recherche, les inégalités sociales de santé s'expriment à travers les inégalités géographiques. Notre approche en collaboration avec d'autres disciplines et acteurs de la santé s'inscrit dans un modèle de recherche à développer. En effet, si nous prenons l'exemple du Québec, afin de lutter contre les inégalités de santé de nouvelles réflexions se développent. Ainsi, les acteurs de santé, les associations et les chercheurs (en santé publique, psychologie, géographie etc.) travaillent de façon conjointe. En effet, la recherche devient le « support essentiel aux innovations sociales que commande la complexité du problème des inégalités sociales de santé » (200). Cependant les inégalités sociales de santé sont complexes et un grand nombre de facteurs sont en jeu pour les expliquer. Afin de les comprendre il est essentiel d'avoir une approche pluridisciplinaire et de disposer d'outils et de ressources innovantes.

Notre travail de recherche s'inscrit donc pleinement dans ces réflexions actuelles autour de la santé. L'AVC, du fait, entre autres raisons, des évolutions thérapeutiques récentes, est d'autant plus une pathologie sensible que tous ses déterminants ne sont pas pleinement maîtrisés. L'originalité de nos travaux réside dans la prise en compte de la dimension spatiale de la pathologie. Les travaux que nous avons menés sont donc à affiner et à poursuivre. Les perspectives futures de ce travail sont de développer un modèle théorique de mesure des temps d'accès rendant compte des temps de déplacement réels d'un véhicule d'intervention (médicalisé ou non) et le rendre opérationnel à une plus grande échelle que le Rhône ainsi qu'identifier les paramètres géographiques (sociaux, démographiques, culturels, économiques, d'offre de soins, etc.) et climatiques (polluants, variables météorologiques) à l'origine d'un risque supérieur de survenue.



# Bibliographie

1. Labasse J. L'Hôpital et la ville, géographie hospitalière. Hermann. 1980. 241 p.
2. Véron J. L'urbanisation du monde. Paris: La découverte; 2006. 128 p. (Repères).
3. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. Bull Épidémiologique Hebd. 21 févr 2017;5:95-100.
4. de Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution. Prévalence [Internet]. 2012 [cité 13 déc 2016];10(1). Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Philippe\\_Tuppin/publication/285486836\\_Prevale\\_nce\\_of\\_stroke\\_sequelaes\\_and\\_difficulties\\_in\\_activities\\_of\\_daily\\_living\\_French\\_Disabiliti\\_es\\_and\\_Health\\_Studies\\_2008-2009/links/56efcf7d08ae8ddfc15acfeb.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Philippe_Tuppin/publication/285486836_Prevale_nce_of_stroke_sequelaes_and_difficulties_in_activities_of_daily_living_French_Disabiliti_es_and_Health_Studies_2008-2009/links/56efcf7d08ae8ddfc15acfeb.pdf)
5. Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : rapport à Madame la ministre de la santé et des sports [Internet]. Ministère de la santé et des sports; 2009 juin [cité 13 déc 2016] p. 209. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC\\_-\\_rapport\\_final\\_-\\_vf.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf)
6. Salem G. La santé dans la ville : géographie d'un petit espace dense : Pikine (Sénégal) [Internet]. Paris: Karthala; 1998 [cité 17 avr 2019]. (Hommes et Sociétés). Disponible sur: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010013634>
7. Organisation Mondiale de la Santé. Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. 1946 [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution>
8. Morabia A. A History of Epidemiologic Methods and Concepts. Birkhäuser; 2013. 408 p.
9. Coste J, Leplège A. Pour l'épistémologie et l'histoire de l'épidémiologie. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 oct 2009;57(5):317-8.
10. Giroux E. Enquête de cohorte et analyse multivariée : une analyse épistémologique et historique du rôle fondateur de l'étude de Framingham. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 juin 2008;56(3):177-88.
11. Liddell FDK. The development of cohort studies in epidemiology: A review. J Clin Epidemiol. 1988;41(12):1217-37.
12. Marks H. La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990). Le Plessis-Robinson : Institut Synthélabo. 1999. 352 p. (Les empêcheurs de penser en rond).

13. Aronowitz RA. Les maladies ont-elles un sens ? Le Plessis-Robinson : Institut Synthélabo. 1999. 379 p. (Les Empêcheurs de penser en rond).
14. Lévy A, Cazaban M, Duffour J, Jourdan R. SANTE PUBLIQUE. 3ème édition. 3e édition. Paris: Elsevier Masson; 1998. 227 p.
15. Grmek MD. Géographie médicale et histoire des civilisations. Annales. 1963;18(6):1071-97.
16. Picheral H. La géographie de la santé. In: Les concepts de la géographie humaine [Internet]. Paris: Masson; 1984 [cité 20 avr 2019]. p. 147-56. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/9697/>
17. Tome II, 2e partie : Airs, eaux, lieux - HIPPOCRATE [Internet]. 2003 [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lesbelleslettres.com/livre/2361-tome-ii-2e-partie-air-eaux-lieux>
18. Dupâquier M, Lewes F. Le choléra en Angleterre au XIXe siècle : la médecine à l'épreuve de la statistique. Ann Démographie Hist. 1989;1989(1):215-21.
19. Picheral H. Géographie médicale, géographie des maladies, géographie de la santé. Espace Géographique. 1982;11(3):161-75.
20. TONNELIER F, VIGNERON E. Géographie de la santé en France. Paris: PUF; 1999. 127p. (Que sais-je ?).
21. Ménard B. Questions de géographie de la santé. Espace Geogr. 2002;tome 31(3):264-75.
22. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J-L. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. médecine/sciences. 1 août 2009;25(8-9):727-32.
23. World Health Organization. WHO | Priority diseases and reasons for inclusion - Chapitre 6 Priority diseases and reasons for inclusion (6.6. Acute Stroke) [Internet]. WHO. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/prior\\_med\\_ch6\\_12/en/](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/prior_med_ch6_12/en/)
24. American Stroke Association. About Stroke [Internet]. [www.strokeassociation.org](http://www.strokeassociation.org). [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.strokeassociation.org/en/about-stroke>
25. Inserm. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
26. DGOS. L'accident vasculaire cérébral [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/l-accident-vasculaire-cerebral>
27. OMS | Maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>

28. Mas J-L, Leys D. Accidents vasculaires cérébraux : Thérapeutique. John Libbey Eurotext. Montrouge: DOIN; 2008. 672 p. (Traité de neurologie).
29. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 14 déc 2002;360(9349):1903-13.
30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 5 mars 2016;387(10022):957-67.
31. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 13 mars 2010;375(9718):906-15.
32. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke: Insights From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 19 janv 2010;55(3):198-211.
33. Hankey GJ. Lipid lowering for primary prevention of stroke in older adults? *BMJ*. 19 mai 2015;350:h2568.
34. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 20 août 2016;388(10046):761-75.
35. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. sept 1995;38(9):1061-8.
36. Hitman GA, Colhoun H, Newman C, Szarek M, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabet Med*. 2007;24(12):1313-21.
37. Santé publique France. Tabagisme en France : 1 million de fumeurs quotidiens en moins [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Tabagisme-en-France-1-million-de-fumeurs-quotidiens-en-moins>
38. APHP. Tabac et AVC [Internet]. Hopitaux Universitaires Paris Sud. 2017 [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr/avcparissud/tabac-et-avc/>
39. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 25 mars 1989;298(6676):789-94.
40. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet*. 12 janv 2013;381(9861):133-41.

41. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 5 févr 2003;289(5):579-88.
42. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet*. 11 févr 2017;389(10069):641-54.
43. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 10 déc 2007;167(22):2417-22.
44. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet*. 20 oct 2007;370(9596):1432-42.
45. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 8 mars 2005;64(5):817-20.
46. Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, Euler M von, Collaborators for the H. Face Arm Speech Time Test Use in the Prehospital Setting, Better in the Ambulance than in the Emergency Medical Communication Center. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(3):212-6.
47. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet*. 10 mai 2008;371(9624):1612-23.
48. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Article ANNEXE.
49. Chevreur K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol*. 2013;20(7):1094-100.
50. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-14.
51. Feigin Valery L., Norrving Bo, Mensah George A. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 3 févr 2017;120(3):439-48.
52. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
53. 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 Épidémiologique Hebd*. 21 févr 2017;5:84-94.
54. Registre Dijonnais des Accidents Vasculaires Cérébraux (registre qualifié 2011-2014) / Portail Epidémiologie - France | Health Databases [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/registre-dijonnais-des-accidents-vasculaires-cerebraux-registre-qualifie-2011-2014>

55. Meirhaeghe A, Cotel D, Cousin B, Dumont M-P, Marécaux N, Amouyel P, et al. Sex Differences in Stroke Attack, Incidence, and Mortality Rates in Northern France. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* mai 2018;27(5):1368-74.
56. fre-FR / Observatoire Aquitain des accidents vasculaires cérébraux / Portail Epidemiologie - France | Health Databases [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/observatoire-aquitain-des-accidents-vasculaires-cerebraux/fre-fr>
57. DGOS. La prise en charge des AVC [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/la-prise-en-charge-des-avc>
58. DGOS. Préparation du plan d'actions AVC 2010-2014. 2010 avr p. 77.
59. Aissou M, Danos J-P, Jolivet A. Structurer les parcours de soins et de santé. LEH Edition. Bordeaux; 2016. 240 p. (Décideur santé).
60. Flajolet A. Rapport Flajolet - Annexe 1 : La prévention : définitions et comparaisons. 2001 p. 89.
61. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors Influencing Early Admission in a French Stroke Unit. *Stroke.* 1 janv 2002;33(1):153-9.
62. Nor A. Mohd, McAllister C., Louw S.J., Dyker A.G., Davis M., Jenkinson D., et al. Agreement Between Ambulance Paramedic- and Physician-Recorded Neurological Signs With Face Arm Speech Test (FAST) in Acute Stroke Patients. *Stroke.* 1 juin 2004;35(6):1355-9.
63. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med.* avr 1999;33(4):373-8.
64. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke.* janv 2000;31(1):71-6.
65. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol.* 1 nov 2005;4(11):727-34.
66. Pérez de la Ossa Natalia, Carrera David, Gorchs Montse, Querol Marisol, Millán Mònica, Gomis Meritxell, et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion. *Stroke.* 1 janv 2014;45(1):87-91.
67. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales. *Stroke.* 2016;47(7):1772-6.

68. Ver Hage A, Teleb M, Smith E. An Emergent Large Vessel Occlusion Screening Protocol for Acute Stroke: A Quality Improvement Initiative. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. avr 2018;50(2):68-73.
69. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke*. août 2008;39(8):2264-7.
70. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. juill 1989;20(7):864-70.
71. Haute Autorité de Santé. Organisation de la prise en charge précoce de l'AVC ischémique aigu par thrombectomie mécanique Rapport d'évaluation technologique. 2018 p. 133.
72. FEDORU : Fédération des Observatoires Régionaux des Urgences. Panorama des ORU 2016 : activité des structures d'urgence. 2016 p. 64.
73. Schnitzler A, Erbault M, Solomiac A, Sainte-Croix D, Fouchard A, May-Michelangeli L, et al. 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 Épidémiologique Hebd*. mars 2018;(5):78-84.
74. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick J, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 6 mars 2004;363(9411):768-74.
75. 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*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.
76. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
77. Wilson J.T. Lindsay, Hareendran Asha, Grant Marie, Baird Tracey, Schulz Ursula G.R., Muir Keith W., et al. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. *Stroke*. 1 sept 2002;33(9):2243-6.
78. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. mars 2018;49(3). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000158>
79. European Stroke Organisation. ESO Guidelines for Management of Ischaemic Stroke Update 2009. 2009 p. 6.
80. Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) - Recommandations Mai 2009. 2009 p. 21.

81. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):11-20.
82. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):893-903.
83. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):914-23.
84. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):904-13.
85. 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*. 12 mars 2015;372(11):1019-30.
86. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
87. 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*. 12 mars 2015;372(11):1009-18.
88. 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*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
89. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138-47.
90. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):11-21.
91. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 22 févr 2018;378(8):708-18.
92. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J NeuroInterventional Surg*. 1 mars 2019;neurintsurg-2018-014569.

93. FEDORU : Fédération des Observatoires Régionaux des Urgences. Panorama des ORU 2017 : activité des structures d'urgence. 2017 p. 72.
94. DREES. Urgences : la moitié des patients restent moins de deux heures, hormis ceux maintenus en observation. 2014 p. 8. (Etudes et Résultats). Report No.: 889.
95. Romeyer H. La santé dans l'espace public [Internet]. Presses de l'EHESP. Rennes; 2010 [cité 7 juill 2019]. 216 p. (Communication santé social). Disponible sur: <https://www.presses.ehesp.fr/produit/la-sante-dans-lespace-public/>
96. DREES. Les établissements de santé. 2018 p. 201. (Panorama de la DREES).
97. Etat des lieux et carte interactive | Société Française de Neuroradiologie [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/la-thrombectomie/etat-lieux-carte-interactive>
98. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, et al. Effect of the Use of Ambulance-Based Thrombolysis on Time to Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 23 avr 2014;311(16):1622-31.
99. Brouillet S, Institut de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). La région dépasse les huit millions d'habitants au 1er janvier 2018 - Insee Flash Auvergne-Rhône-Alpes - 33 [Internet]. 2018 mai [cité 11 juill 2019] p. 3. (INSEE FLASH AUVERGNE-RHÔNE-ALPES). Report No.: 33. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3547005>
100. Oger P. Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines. 2015. 52 p. (Atlas région Auvergne-Rhône-Alpes; vol. Tome 1).
101. Geymond J, Bianco E, Institut de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Rhône : un dynamisme démographique sous l'influence de Lyon [Internet]. 2019 janv p. 3. (INSEE FLASH AUVERGNE-RHÔNE-ALPES). Report No.: 51. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3694977>
102. Lahi F, Institut de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Rhône et Métropole de Lyon : deux territoires moteurs de l'emploi régional [Internet]. 2019 juill p. 3. (INSEE FLASH AUVERGNE-RHÔNE-ALPES). Report No.: 62. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4185006>
103. Perrin J. Le transport infirmier interhospitalier (TIH). In: Urgences 2012. SAMU Urgences de France. Paris; 2012. p. 13.
104. Genevois F, Geoffroy F, Bolcato R, Monziliard E, Scheyder P, Maupoint-Janody R, et al. Bilan de 5 années de transferts infirmiers inter-hospitaliers au sein d'un centre hospitalier siège d'un SAMU. In Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU; 2017 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.sfmou.org/fr/bus/media/med\\_id/1456](https://www.sfmou.org/fr/bus/media/med_id/1456)
105. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. The Lancet. 10 nov 2001;358(9293):1571-5.

106. Page N, Langford M, Higgs G. An evaluation of alternative measures of accessibility for investigating potential 'deprivation amplification' in service provision. *Appl Geogr.* 1 juin 2018;95:19-33.
107. Apparicio P, Gelb J, Dubé A-S, Kingham S, Gauvin L, Robitaille É. The approaches to measuring the potential spatial access to urban health services revisited: distance types and aggregation-error issues. *Int J Health Geogr* [Internet]. déc 2017 [cité 3 oct 2017];16(1). Disponible sur: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-017-0105-9>
108. Guagliardo MF. Spatial accessibility of primary care: concepts, methods and challenges. *Int J Health Geogr.* 2004;3(1):3.
109. Apparicio P, Abdelmajid M, Riva M, Shearmur R. Comparing alternative approaches to measuring the geographical accessibility of urban health services: Distance types and aggregation-error issues. *Int J Health Geogr.* 2008;7(1):7.
110. Apparicio P, Shearmur R, Brochu M, Dussault G. The measure of distance in a social science policy context: Advantages and costs of using network distances in eight Canadian metropolitan areas. *J Geogr Inf Decis Anal.* 2003;7(2):105–131.
111. Penchansky R, Thomas JW. The Concept of Access: Definition and Relationship to Consumer Satisfaction. *Med Care.* févr 1981;19(2):127.
112. Joseph AE, Phillips DR. *Accessibility and Utilization: Geographical Perspectives on Health Care Delivery.* SAGE; 1984. 228 p.
113. McGrail MR, Humphreys JS. Measuring spatial accessibility to primary health care services: Utilising dynamic catchment sizes. *Appl Geogr.* 1 oct 2014;54:182-8.
114. Higgs G. A Literature Review of the Use of GIS-Based Measures of Access to Health Care Services. *Health Serv Outcomes Res Methodol.* 1 juin 2004;5(2):119-39.
115. de Blomac F, Gal R, Hubert M. *Arc-Info : Concepts et applications en géomatique* [Internet]. Hermes Science Publications. Paris; 1994 [cité 15 juill 2019]. 248 p. Disponible sur: <https://www.amazon.fr/Arc-Info-Concepts-applications-en-g%C3%A9omatique/dp/2866014383>
116. Gorla S, Stempfelet M, de Crouy-Chanel P. Introduction aux statistiques spatiales et aux systèmes d'information géographique en santé environnement - Application aux études écologiques. Institut de Veille Sanitaire; 2010 p. 68. (Santé environnement).
117. Vigneron E. *Les inégalités de santé dans les territoires français. Etat des lieux et voies de progrès.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. 193 p.
118. Talen E. Neighborhoods as Service Providers: A Methodology for Evaluating Pedestrian Access. *Environ Plan B Plan Des.* 1 avr 2003;30(2):181-200.

119. Luo W, Qi Y. An enhanced two-step floating catchment area (E2SFCA) method for measuring spatial accessibility to primary care physicians. *Health Place*. déc 2009;15(4):1100-7.
120. Radke J, Mu L. Spatial Decompositions, Modeling and Mapping Service Regions to Predict Access to Social Programs. *Geogr Inf Sci*. 1 déc 2000;6(2):105-12.
121. Luo WW, Wang F. Spatial Accessibility to Primary Care and Physician Shortage Area Designation: A Case Study in Illinois with GIS Approaches. In 2003.
122. Luo W, Wang F. Measures of Spatial Accessibility to Health Care in a GIS Environment: Synthesis and a Case Study in the Chicago Region. *Environ Plan B Plan Des*. déc 2003;30(6):865-84.
123. Carr BG, Branas CC, Metlay JP, Sullivan AF, Camargo CA. Access to Emergency Care in the United States. *Ann Emerg Med*. août 2009;54(2):261-9.
124. Scott PA, Temovsky CJ, Lawrence K, Gudaitis E, Lowell MJ. Analysis of Canadian population with potential geographic access to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29(11):2304–2310.
125. Adeoye O, Albright KC, Carr BG, Wolff C, Mullen MT, Abruzzo T, et al. Geographic Access to Acute Stroke Care in the United States. *Stroke*. 1 oct 2014;45(10):3019-24.
126. Freyssenge J, Renard F, Schott AM, Derex L, Nighoghossian N, Tazarourte K, et al. Measurement of the potential geographic accessibility from call to definitive care for patient with acute stroke. *Int J Health Geogr*. 12 janv 2018;17:1.
127. Milne MSW, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, et al. Drip ‘n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment. *Stroke*. 1 janv 2017;STROKEAHA.116.015321.
128. Roudsari BS, Nathens AB, Arreola-Risa C, Cameron P, Civil I, Grigoriou G, et al. Emergency Medical Service (EMS) systems in developed and developing countries. *Injury*. sept 2007;38(9):1001-13.
129. DREES. Résultats de l'enquête nationale auprès des structures des urgences hospitalières - Actes du colloque du 18 novembre 2014. DREES; 2015 juin p. 128. (Dossiers solidarité et santé). Report No.: 63.
130. Tazarourte K. Espace francilien et organisation des urgences vitales préhospitalières : les traumatismes crâniens graves pris en charge par les SAMU. [Nanterre]: PARIS X NANTERRE; 2012.
131. Bourgueil Y. L'évaluation économique et la recherche sur les services de santé. Paris; 2016 déc p. 68. (Les rapports de l'IRDES). Report No.: 565.
132. OpenStreetMap [Internet]. OpenStreetMap. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.openstreetmap.org/>

133. Pageaud D, Carré C. La France vue par CORINE Land Cover, outil européen de suivi de l'occupation des sols. Commissariat général du développement durable; 2009 avr p. 4. (Le point sur - Observation et statistiques). Report No.: 10.
134. Schuurman N, Fiedler RS, Grzybowski SC, Grund D. Defining rational hospital catchments for non-urban areas based on travel-time. *Int J Health Geogr.* 2006;5(1):43.
135. Petzäll K, Petzäll J, Jansson J, Nordström G. Time saved with high speed driving of ambulances. *Accid Anal Prev.* 1 mai 2011;43(3):818-22.
136. Branas CC, MacKenzie EJ, Williams JC, Schwab CW, Teter HM, Flanigan MC, et al. Access to trauma centers in the United States. *Jama.* 2005;293(21):2626–2633.
137. Carr BG, Caplan JM, Pryor JP, Branas CC. A Meta-Analysis of Prehospital Care Times for Trauma. *Prehosp Emerg Care.* janv 2006;10(2):198-206.
138. Code de la route - Article R413-2. Code de la route.
139. Turc G, Maier B, Naggara O, Seners P, Isabel C, Tisserand M, et al. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. *Stroke.* 2016;47(6):1466-72.
140. Alford-Teaster J, Lange JM, Hubbard RA, Lee CI, Haas JS, Shi X, et al. Is the closest facility the one actually used? An assessment of travel time estimation based on mammography facilities. *Int J Health Geogr.* 2016;15(1):10.
141. Mullen MT, Wiebe DJ, Bowman A, Wolff CS, Albright KC, Roy J, et al. Disparities in accessibility of certified primary stroke centers. *Stroke.* nov 2014;45(11):3381-8.
142. Ripley DCC, Kwong PL, Vogel WB, Kurichi JE, Bates BE, Davenport C. How does geographic access affect in-hospital mortality for veterans with acute ischemic stroke? *Med Care.* juin 2015;53(6):501-9.
143. McGrail MR. Spatial accessibility of primary health care utilising the two step floating catchment area method: an assessment of recent improvements. *Int J Health Geogr.* 2012;11(1):50.
144. Walsh SJ, Page PH, Gesler WM. Normative models and healthcare planning: network-based simulations within a geographic information system environment. *Health Serv Res.* juin 1997;32(2):243-60.
145. ESRI- GIS Mapping Software, Solutions, Services, Map Apps, and Data [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.esri.com/>
146. Wright S. Correlation and Causation. *J Agric Res.* 1921;20.
147. Best DJ, Roberts DE. Algorithm AS 89: The Upper Tail Probabilities of Spearman's Rho. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 1975;24(3):377-9.

148. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52(3/4):591–611.
149. Willmott CJ. On the Validation of Models. *Phys Geogr*. 1 juill 1981;2(2):184-94.
150. Bouthevillain K, Mathis A. Prévisions : mesures, erreurs et principaux résultats - Persée. *Econ Stat*. 1995;285-286:89-100.
151. Freyssenge J, Renard F, Derex L, Fouques J, Damizet J-G, El Khoury C, et al. Theoretical modeling of spatial accessibility in the management of stroke in the Rhône department (France) and comparison with measured data. *J Transp Health*. 2019;(accepted-in press).
152. Ward MJ, Shutter LA, Branas CC, Adeoye O, Albright KC, Carr BG. Geographic Access to US Neurocritical Care Units Registered with the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2 nov 2011;16(2):232-40.
153. Triboulet P, Peres S, Filippi M, Chantelot S. Empreinte spatiale de la coopération agricole française. Un éclairage par l'analyse des structures de localisation. *Rev DEconomie Reg Urbaine*. 13 août 2013;avril(2):363-90.
154. Hilal M. Odomatrix : Calcul de distances routières intercommunales [Internet]. INRA; 2008 [cité 13 déc 2016] p. 41–63. Disponible sur: [https://www6.inra.fr/cahier\\_des\\_techniques/content/download/3280/31761/version/1/file/41\\_Hilal\\_Odomatrix.pdf](https://www6.inra.fr/cahier_des_techniques/content/download/3280/31761/version/1/file/41_Hilal_Odomatrix.pdf)
155. Triboulet P, Pérès S. La répartition spatiale des industries agroalimentaires dans le secteur coopératif français. *Économie Rurale Agric Aliment Territ*. 15 mars 2015;(346):49-69.
156. Combier E, Charreire H, Vaillant ML, Michaut F, Ferdynus C, Amat-Roze J-M, et al. Temps d'accès aux maternités Bourguignonnes et indicateurs de santé périnatale. *J Gest Econ Medicales*. 2013;Vol. 31(6):348-68.
157. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité aux médecins généralistes libéraux : plus faible en milieu rural. *Pour*. 2012;N° 214(2):29-40.
158. Chevillard G, Lucas-Gabrielli V, Mousques J. « Déserts médicaux » en France : état des lieux et perspectives de recherches. *LEspace Geogr*. 2018;Tome 47(4):362-80.
159. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. DREES; 2012 mars p. 8. (Etudes et Résultats). Report No.: 795.
160. Ducros D, Nicoules V, Chehoud H, Bayle A, Souche A, Tanguy M, et al. Les bases médico-administratives pour mesurer les inégalités sociales de santé. *Sante Publique (Bucur)*. 24 août 2015;Vol. 27(3):383-94.
161. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112–123.

162. Liao Y, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Giles WH. Factors Explaining Excess Stroke Prevalence in the US Stroke Belt. *Stroke*. 1 oct 2009;40(10):3336-41.
163. Lanska DJ. Geographic distribution of stroke mortality in the United States: 1939-1941 to 1979-1981. *Neurology*. sept 1993;43(9):1839-51.
164. Sasson C, Cudnik MT, Nassel A, Semple H, Magid DJ, Sayre M, et al. Identifying High-risk Geographic Areas for Cardiac Arrest Using Three Methods for Cluster Analysis: IDENTIFYING HIGH-RISK GEOGRAPHIC AREAS FOR CARDIAC ARREST. *Acad Emerg Med*. févr 2012;19(2):139-46.
165. Fontanella CA, Saman DM, Campo JV, Hiance-Steelesmith DL, Bridge JA, Sweeney HA, et al. Mapping suicide mortality in Ohio: A spatial epidemiological analysis of suicide clusters and area level correlates. *Prev Med*. 1 janv 2018;106:177-84.
166. Kihal-Talantikite W, Weber C, Pedrono G, Segala C, Arveiler D, Sabel CE, et al. Developing a data-driven spatial approach to assessment of neighbourhood influences on the spatial distribution of myocardial infarction. *Int J Health Geogr*. 2017;16(1):22.
167. Roth GA, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Naghavi M, et al. Trends and Patterns of Geographic Variation in Cardiovascular Mortality Among US Counties, 1980-2014. *JAMA*. 16 mai 2017;317(19):1976-92.
168. Karp DN, Wolff CS, Wiebe DJ, Branas CC, Carr BG, Mullen MT. Reassessing the Stroke Belt: Using Small Area Spatial Statistics to Identify Clusters of High Stroke Mortality in the United States. *Stroke*. juill 2016;47(7):1939-42.
169. Schieb LJ, Mobley LR, George M, Casper M. Tracking stroke hospitalization clusters over time and associations with county-level socioeconomic and healthcare characteristics. *Stroke*. 2013;44(1):146-152.
170. Aylin P, Morris S, Wakefield J, Grossinho A, Jarup L, Elliott P. Temperature, housing, deprivation and their relationship to excess winter mortality in Great Britain, 1986-1996. *Int J Epidemiol*. 1 oct 2001;30(5):1100-8.
171. Hu Z, Liebens J, Rao KR. Linking stroke mortality with air pollution, income, and greenness in northwest Florida: an ecological geographical study. *Int J Health Geogr*. 1 mai 2008;7:20.
172. Wang D, Lau KK-L, Yu R, Wong SYS, Kwok TTY, Woo J. Neighbouring green space and mortality in community-dwelling elderly Hong Kong Chinese: a cohort study. *BMJ Open*. 1 juill 2017;7(7):e015794.
173. Dahan B, Jabre P, Karam N, Misslin R, Tafflet M, Bougouin W, et al. Impact of neighbourhood socio-economic status on bystander cardiopulmonary resuscitation in Paris. *Resuscitation*. janv 2017;110:107-13.

174. Lackland DT. Impact of Birth Place and Geographic Location on Risk Disparities in Cerebrovascular Disease: Implications for Future Research. *JAMA Neurol.* 1 sept 2017;74(9):1043-5.
175. Fraticelli L, Freyssenge J, Claustre C, Buisson M, Bischoff M, Nighoghossian N, et al. Sex-Related Differences in Management and Outcome of Acute Ischemic Stroke in Eligible Patients to Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2019;47(3-4):196-204.
176. Gaudart J, Giorgi R, Poudiougou B, Touré O, Ranque S, Doumbo O, et al. Détection de clusters spatiaux sans point source prédéfini : utilisation de cinq méthodes et comparaison de leurs résultats. *Rev D'épidémiologie Santé Publique.* 2007;55:297-306.
177. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat - Theory Methods.* 1 janv 1997;26(6):1481-96.
178. Bithell JF. The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. *Stat Med.* 15 nov 1995;14(21-22):2309-22.
179. Astagneau P, Ancelle T. *Surveillance épidémiologique: Principes, méthodes et applications en santé publique.* Lavoisier; 2011. 387 p.
180. Tango T. A class of tests for detecting « general » and « focused » clustering of rare diseases. *Stat Med.* 15 nov 1995;14(21-22):2323-34.
181. Moran P a. P. The Interpretation of Statistical Maps. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1948;10(2):243-51.
182. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geogr Anal.* 1995;27(2):93-115.
183. Définition - IRIS | Insee [Internet]. [cité 28 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>
184. Kulldorff M. Tests of Spatial Randomness Adjusted for an Inhomogeneity. *J Am Stat Assoc.* 2006;101(475):1289-305.
185. Ord JK, Getis A. Local spatial autocorrelation statistics: distributional issues and an application. *Geogr Anal.* 1995;27(4):286–306.
186. Huang L, Pickle LW, Das B. Evaluating spatial methods for investigating global clustering and cluster detection of cancer cases. *Stat Med.* 10 nov 2008;27(25):5111-42.
187. Franklin J. Geographic Information Science and Ecological Assessment. In: Jensen ME, Bourgeron PS, éditeurs. *A Guidebook for Integrated Ecological Assessments* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001 [cité 21 août 2019]. p. 151-61. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8620-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8620-7_12)
188. Renard F. Flood risk management centred on clusters of territorial vulnerability. *Geomat Nat Hazards Risk.* 15 déc 2017;8(2):525-43.

189. Getis A, Ord JK. Local spatial statistics: An overview. In: *Spatial Analysis: Modeling in A GIS Environment*. John Wiley & Sons. New York; 1996. p. 261-77.
190. Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol*. 1 oct 2008;255(10):1503-7.
191. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart*. 15 déc 2016;102(24):1945-52.
192. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gattringer T, Greisenegger S, Willeit K, et al. Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes?: Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2017;48(3):778–780.
193. Haut Comité de la Santé Publique. *La santé en France 2002* [Internet]. Paris: La Documentation française; [cité 22 août 2019]. 412 p. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Ouvrage?clef=71>
194. Haut Conseil de la Santé Publique. *Évaluation de la pertinence et de la cohérence du Plan national de santé publique*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 p. 98. (Avis et Rapports).
195. Haut Conseil de la Santé Publique. *Indicateurs de suivi des inégalités sociales de santé*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 p. 56. (Documents).
196. Haut Conseil de la Santé Publique. *Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité*. Paris: La Documentation française; 2009 p. 101.
197. Leclerc A, Fassin D, Granjean H, Kaminski M, Lang T. *Les inégalités sociales de santé* [Internet]. La Découverte. Paris: Inserm; 2000 [cité 22 août 2019]. (Recherches). Disponible sur: [https://editionsladecouverte.fr/catalogue/index-Les\\_in\\_\\_galit\\_\\_s\\_sociales\\_de\\_sant\\_\\_-9782707132475.html](https://editionsladecouverte.fr/catalogue/index-Les_in__galit__s_sociales_de_sant__-9782707132475.html)
198. Montaut A, Danet S. Les inégalités sociales de santé en France. Exploitation de l'enquête Handicap-Santé 2008. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2011;(8-9):75-8.
199. Deguen S. Exposition à la pollution atmosphérique et inégalités sociales de santé. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2013;(1-2):18-20.
200. Lang T. Les inégalités sociales de santé. Dossier. *Actual Doss En Santé Publique*. 2010;(73):8-57.
201. Gorza M, Eilstein D. Outils élaborés dans la cadre du programme « Inégalités sociales de santé », 2013-2015. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2018 p. 108.
202. Menvielle G. Les inégalités face à la santé en France. In: *La santé, quel bilan ?* Paris: La Documentation française; 2012. p. 96. (Cahiers Français).

203. Guichard A, Potvin L, Ginot L, Moquet M-J, Lang T, Leclerc A. Pourquoi faut-il s'intéresser aux inégalités sociales de santé ? Réduire les inégalités sociales en santé. Saint-Denis: Inpes; 2010 p. 33-51.
204. Chevaillier G. Les inégalités sociales et territoriales de santé. Paris: Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique; 2018 p. 26. (Dossier documentaire).
205. OMS | Déterminants sociaux de la santé [Internet]. WHO. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/social\\_determinants/fr/](https://www.who.int/social_determinants/fr/)
206. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO – Strategy paper for Europe. Stockholm: Institute for Futures Studies; 1991 p. 69.
207. Commission des déterminants sociaux de la santé. Comblent le fossé en une génération. Instauration l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé. Genève: Organisation Mondiale de la Santé OMS; 2008 p. 40.
208. Chauvin P, Estecahandy P. Inégalités sociales de santé et précarité. Actual Doss En Santé Publique. 2010;(73):17-8.
209. Townsend P. Poverty in the United Kingdom: A Survey of Household Resources and Standards of Living. Berkeley: University of California Press; 1979. 1216 p.
210. Townsend P. Deprivation. J Soc Policy. 1987;16(2):125-46.
211. Burke A, Jones A. The development of an index of rural deprivation: A case study of Norfolk, England. Soc Sci Med. 1 avr 2019;227:93-103.
212. Carstairs V, Morris R. Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. BMJ. 7 oct 1989;299(6704):886-9.
213. Wan C, Su S. China's social deprivation: Measurement, spatiotemporal pattern and urban applications. Habitat Int. 1 avr 2017;62:22-42.
214. Noble M, Barnes H, Wright G, Roberts B. Small Area Indices of Multiple Deprivation in South Africa. Soc Indic Res. 2010;95(2):281-97.
215. Noble M, Wright G, Smith G, Dibben C. Measuring Multiple Deprivation at the Small-Area Level. Environ Plan Econ Space. 2006;38(1):169-85.
216. Jarman B. Jarman index. BMJ. 20 avr 1991;302(6782):961-2.
217. Pampalon R, Raymond G. Indice de défavorisation matérielle et sociale: son application au secteur de la santé et du bien-être. Santé Société Solidar. 2003;2(1):191–208.
218. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health. déc 2009;9(1):1-12.

219. Lasbeur L, Kaminski M, Ancel P-Y, du Mazaubrun C, Zeitlin J, Zeitlin J. Analyser les inégalités socio-économiques de santé à partir des données du recensement: L'exemple de la grande prématurité à Paris-Petite couronne. *Population*. 2006;61(4):567.
220. Allik M, Brown D, Dundas R, Leyland AH. Developing a new small-area measure of deprivation using 2001 and 2011 census data from Scotland. *Health Place*. mai 2016;39:122-30.
221. Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med*. 1 déc 2008;67(12):2007-16.
222. Juhász A, Nagy C, Páldy A, Beale L. Development of a Deprivation Index and its relation to premature mortality due to diseases of the circulatory system in Hungary, 1998–2004. *Soc Sci Med*. mai 2010;70(9):1342-9.
223. Cabrera-Barona P, Wei C, Hagenlocher M. Multiscale evaluation of an urban deprivation index: Implications for quality of life and healthcare accessibility planning. *Appl Geogr*. 1 mai 2016;70:1-10.
224. Earnest A, Ong MEH, Shahidah N, Chan A, Wah W, Thumboo J. Derivation of indices of socioeconomic status for health services research in Asia. *Prev Med Rep*. 1 janv 2015;2:326-32.
225. Challier B, Viel JF. [Relevance and validity of a new French composite index to measure poverty on a geographical level]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. févr 2001;49(1):41-50.
226. Benach J, Yasui Y. Geographical patterns of excess mortality in Spain explained by two indices of deprivation. *J Epidemiol Community Health*. juill 1999;53(7):423-31.
227. Fukuda Y, Nakamura K, Takano T. Municipal socioeconomic status and mortality in Japan: sex and age differences, and trends in 1973-1998. *Soc Sci Med* 1982. déc 2004;59(12):2435-45.
228. Labbé E, Moulin JJ, Guéguen R, Sass C, Chatain C, Gerbaud L. Un indicateur de mesure de la précarité et de la « santé sociale » : le score EPICES. *Rev Ires*. 2007;1(53):3-49.
229. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. nov 2012;66(11):982-9.
230. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health*. mai 2016;70(5):493-9.
231. Statistiques sur le revenu et les conditions de vie - Eurostat [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/web/microdata/european-union-statistics-on-income-and-living-conditions>

232. Kunst AE, Bos V, Mackenbach JP. A report for the Health Monitoring Program of the European Commission. :221.
233. Borden KA, Schmidtlein MC, Emrich CT, Piegorsch WW, Cutter SL. Vulnerability of U.S. Cities to Environmental Hazards. *J Homel Secur Emerg Manag* [Internet]. 2007 [cité 25 août 2019];4(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jhsem.2007.4.2/jhsem.2007.4.2.1279/jhsem.2007.4.2.1279.xml>
234. Holand IS, Lujala P, Rød JK. Social vulnerability assessment for Norway: A quantitative approach. *Nor J Geogr*. 2011;65(1):1-17.
235. Holand IS, Lujala P. Replicating and Adapting an Index of Social Vulnerability to a New Context: A Comparison Study for Norway. *Prof Geogr*. 1 mai 2013;65(2):312-28.
236. Su S, Pi J, Wan C, Li H, Xiao R, Li B. Categorizing social vulnerability patterns in Chinese coastal cities. *Ocean Coast Manag*. 1 nov 2015;116:1-8.
237. Rodriguez D, Cox M, Zimmer LO, Olson DM, Goldstein LB, Drew L, et al. Similar Secondary Stroke Prevention and Medication Persistence Rates Among Rural and Urban Patients: Secondary Stroke Prevention. *J Rural Health*. sept 2011;27(4):401-8.
238. Gartner A, Farewell D, Roach P, Dunstan F. Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Soc Sci Med*. 1 mai 2011;72(10):1685-94.
239. Roussot A, Cottenet J, Gadreau M, Giroud M, Béjot Y, Quantin C. The use of national administrative data to describe the spatial distribution of in-hospital mortality following stroke in France, 2008–2011. *Int J Health Geogr* [Internet]. déc 2016 [cité 5 mars 2019];15(1). Disponible sur: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/15/1/2>
240. Rufat S. Comment analyser la vulnérabilité aux inondations ? Approches quantitatives, qualitatives, francophones et anglophones. *Ann Géographie*. 2017;715(3):287.
241. Grimaud O, Béjot Y, Heritage Z, Vallée J, Durier J, Cadot E, et al. Incidence of Stroke and Socioeconomic Neighborhood Characteristics An Ecological Analysis of Dijon Stroke Registry. *Stroke*. 2011;42(5):1201–1206.
242. Dahan B, Jabre P, Karam N, Misslin R, Bories M-C, Tafflet M, et al. Optimization of automated external defibrillator deployment outdoors: An evidence-based approach. *Resuscitation*. 2016;108:68–74.
243. Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2011;8-9:4.
244. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):181–188.

245. Lalloué B, Deguen S, Monnez J-M, Padilla C, Kihal W, Zmirou-Navier D, et al. SesIndexCreator: An R Package for Socioeconomic Indices Computation and Visualization. *Open J Stat.* 22 mai 2015;5(4):291-302.
246. Kapral MK, Wang H, Mamdani M, Tu JV. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke.* 2002;33(1):268–275.
247. Brown P, Guy M, Broad J. Individual socio-economic status, community socio-economic status and stroke in New Zealand: A case control study. *Soc Sci Med.* sept 2005;61(6):1174-88.
248. Han D, Carrow SS, Rogerson PA, Munschauer FE. Geographical variation of cerebrovascular disease in New York State: the correlation with income. *Int J Health Geogr.* 21 oct 2005;4(1):25.
249. Lad M. The English indices of deprivation 2010. Londres: Department for Communities and Local Government; 2011 p. 21. (Neighbourhoods).
250. Cambois E, Robine J-M. Pour qui la retraite sonnera ? Les inégalités d'espérance de vie en bonne santé avant et après 65 ans. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2011;8-9:82-6.
251. Kunst AE, Del Rios M, Groenhof F, Mackenbach JP, Health EUWG on SI in, others. Socioeconomic inequalities in stroke mortality among middle-aged men an international overview. *Stroke.* 1998;29(11):2285–2291.
252. Zar JH. Significance Testing of the Spearman Rank Correlation Coefficient. *J Am Stat Assoc.* 1 sept 1972;67(339):578-80.
253. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol.* déc 2016;61(6):593-601.
254. Zuur AF, Ieno EN, Elphick CS. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. *Methods Ecol Evol.* 2010;1(1):3-14.
255. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. Introduction to Linear Regression Analysis. New York: John Wiley & Sons; 1992. 678 p.
256. Martins MCH, Fatigati FL, Véspoli TC, Martins LC, Pereira L a. A, Martins MA, et al. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health.* janv 2004;58(1):41-6.
257. World Health Organization. Environmental health inequalities in Europe. Second assessment report. Genève; 2019 p. 148.
258. World Health Organization. Social and gender inequalities in environment and health. Genève; 2010 p. 29.

259. Forastiere F, Stafoggia M, Tasco C, Picciotto S, Agabiti N, Cesaroni G, et al. Socioeconomic status, particulate air pollution, and daily mortality: differential exposure or differential susceptibility. *Am J Ind Med.* mars 2007;50(3):208-16.
260. Laurian L. Environmental Injustice in France. *J Environ Plan Manag.* 1 janv 2008;51(1):55-79.
261. Naess O, Piro FN, Nafstad P, Smith GD, Leyland AH. Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiol Camb Mass.* nov 2007;18(6):686-94.
262. Arbex MA, Saldiva PHN, Pereira LAA, Braga ALF. Impact of outdoor biomass air pollution on hypertension hospital admissions. *J Epidemiol Community Health.* 1 juill 2010;64(7):573-9.
263. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *The Lancet.* 19 oct 2002;360(9341):1233-42.
264. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, et al. Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 1995;151(3\_pt\_1):669-74.
265. Choi J-H, Xu Q-S, Park S-Y, Kim J-H, Hwang S-S, Lee K-H, et al. Seasonal variation of effect of air pollution on blood pressure. *J Epidemiol Community Health.* 1 avr 2007;61(4):314-8.
266. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities. *N Engl J Med.* 9 déc 1993;329(24):1753-9.
267. Gantelet M. Pneumothorax et pression atmosphérique : étude multicentrique de type cas/croisée en France. *Rev D'épidémiologie Santé Publique [Internet].* févr 2016 [cité 13 févr 2019];64(1). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1035937/article/pneumothorax-et-pression-atmospherique-etude-mult>
268. Amancio CT, Nascimento LF. Environmental pollution and deaths due to stroke in a city with low levels of air pollution: ecological time series study. *Sao Paulo Med J.* déc 2014;132(6):353-8.
269. Maheswaran R. Air pollution and stroke – an overview of the evidence base. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol.* 1 août 2016;18(Supplement C):74-81.
270. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Outdoor air pollution, subtypes and severity of ischemic stroke—a small-area level ecological study. *Int J Health Geogr.* 2014;13(1):1.
271. Maheswaran R, Pearson T, Smeeton NC, Beevers SD, Campbell MJ, Wolfe CD. Outdoor Air Pollution and Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Small-Area Level Ecological Study. *Stroke.* 1 janv 2012;43(1):22-7.

272. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, et al. Outdoor Air Pollution and Stroke in Sheffield, United Kingdom: A Small-Area Level Geographical Study. *Stroke*. 1 févr 2005;36(2):239-43.
273. Mateen FJ, Brook RD. Air Pollution as an Emerging Global Risk Factor for Stroke. *JAMA*. 23 mars 2011;305(12):1240-1.
274. Vivanco-Hidalgo RM, Wellenius GA, Basagaña X, Cirach M, González AG, Ceballos P de, et al. Short-term exposure to traffic-related air pollution and ischemic stroke onset in Barcelona, Spain. *Environ Res*. 1 avr 2018;162:160-5.
275. Han M-H, Yi H-J, Kim Y-S, Kim Y-S. Effect of seasonal and monthly variation in weather and air pollution factors on stroke incidence in Seoul, Korea. *Stroke*. 2015;46(4):927–935.
276. Mechtouff L, Canoui-Poitrine F, Schott A-M, Nighoghossian N, Trouillas P, Termoz A, et al. Lack of association between air pollutant exposure and short-term risk of ischaemic stroke in Lyon, France. *Int J Stroke*. déc 2012;7(8):669-74.
277. Scheers H, Jacobs L, Casas L, Nemery B, Nawrot TS. Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke Meta-Analytical Evidence. *Stroke*. 2015;46(11):3058–3066.
278. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke*. déc 2005;36(12):2549-53.
279. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Wang Y, Goldstein LB. Average Temperature, Diurnal Temperature Variation, and Stroke Hospitalizations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1 juin 2016;25(6):1489-94.
280. Brugha R, Grigg J. Urban air pollution and respiratory infections. *Paediatr Respir Rev*. juin 2014;15(2):194-9.
281. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 1 août 2016;15(9):913-24.
282. Orru H, Ebi KL, Forsberg B. The Interplay of Climate Change and Air Pollution on Health. *Curr Environ Health Rep*. 2017;4(4):504-13.
283. Jerrett M, Burnett RT, Beckerman BS, Turner MC, Krewski D, Thurston G, et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2013;188(5):593-9.
284. Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Jerrett M, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2011;184(7):828-35.

285. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 1 févr 2007;356(5):447-58.
286. Ueda K, Nagasawa S-Y, Nitta H, Miura K, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group. Exposure to particulate matter and long-term risk of cardiovascular mortality in Japan: NIPPON DATA80. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(3):246-54.
287. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiol Camb Mass*. janv 2013;24(1):44-53.
288. Chen R, Zhang Y, Yang C, Zhao Z, Xu X, Kan H. Acute effect of ambient air pollution on stroke mortality in the China air pollution and health effects study. *Stroke*. avr 2013;44(4):954-60.
289. Hong Y-C, Lee J-T, Kim H, Ha E-H, Schwartz J, Christiani DC. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect*. févr 2002;110(2):187-91.
290. Hong Y-C, Lee J-T, Kim H, Kwon H-J. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke*. sept 2002;33(9):2165-9.
291. Kan H, Jia J, Chen B. Acute stroke mortality and air pollution: new evidence from Shanghai, China. *J Occup Health*. sept 2003;45(5):321-3.
292. Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, Aalto PP, Koskentalo T, Kulmala M, et al. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*. mars 2007;38(3):918-22.
293. Li G, Zhou M, Cai Y, Zhang Y, Pan X. Does temperature enhance acute mortality effects of ambient particle pollution in Tianjin City, China. *Sci Total Environ*. 15 avr 2011;409(10):1811-7.
294. Qian Z, He Q, Lin H-M, Kong L, Bentley CM, Liu W, et al. High temperatures enhanced acute mortality effects of ambient particle pollution in the « oven » city of Wuhan, China. *Environ Health Perspect*. sept 2008;116(9):1172-8.
295. Chan C-C, Chuang K-J, Chien L-C, Chen W-J, Chang W-T. Urban air pollution and emergency admissions for cerebrovascular diseases in Taipei, Taiwan. *Eur Heart J*. mai 2006;27(10):1238-44.
296. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, et al. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health*. oct 2002;56(10):773-9.
297. Larrieu S, Jusot J-F, Blanchard M, Prouvost H, Declercq C, Fabre P, et al. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: the PSAS program. *Sci Total Environ*. 15 nov 2007;387(1-3):105-12.

298. Hoek G, Brunekreef B, Fischer P, van Wijnen J. The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time series study. *Epidemiol Camb Mass*. mai 2001;12(3):355-7.
299. Henrotin JB, Besancenot JP, Bejot Y, Giroud M. Short-term effects of ozone air pollution on ischaemic stroke occurrence: a case-crossover analysis from a 10-year population-based study in Dijon, France. *Occup Environ Med*. 1 juill 2007;64(7):439-45.
300. Johnson JYM, Rowe BH, Villeneuve PJ. Ecological analysis of long-term exposure to ambient air pollution and the incidence of stroke in Edmonton, Alberta, Canada. *Stroke*. juill 2010;41(7):1319-25.
301. Ballester F, Tenías JM, Pérez-Hoyos S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *J Epidemiol Community Health*. janv 2001;55(1):57-65.
302. Yorifuji T, Kashima S, Tsuda T, Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tsuruta K, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of death from hemorrhagic stroke and lung cancer in Shizuoka, Japan. *Sci Total Environ*. 15 janv 2013;443:397-402.
303. Oudin A, Strömberg U, Jakobsson K, Stroh E, Lindgren AG, Norrving B, et al. Hospital admissions for ischemic stroke: does long-term exposure to air pollution interact with major risk factors? *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;31(3):284-93.
304. Johnson JYM, Rowe BH, Allen RW, Peters PA, Villeneuve PJ. A case-control study of medium-term exposure to ambient nitrogen dioxide pollution and hospitalization for stroke. *BMC Public Health*. 19 avr 2013;13:368.
305. Sørensen M, Lühdorf P, Ketzel M, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, et al. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ Res*. août 2014;133:49-55.
306. Histoire et expertises [Internet]. Atmo Auvergne-Rhône-Alpes. 2015 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr/article/histoire-et-expertises>
307. Siegel S, Castellan Jr. NJ. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*, 2nd ed. New York, NY, England: Mcgraw-Hill Book Company; 1988. 399 p. (Nonparametric statistics for the behavioral sciences, 2nd ed).
308. Dunn OJ. Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics*. 1 août 1964;6(3):241-52.
309. Atmo Auvergne Rhône-Alpes. 2016 : L'amélioration de la qualité de l'air en Auvergne-Rhône-Alpes se confirme. *Atmo Auvergne Rhône-Alpes*; 2017 mars p. 24.
310. Izmailov AF, Solodov MV. *Newton-Type Methods for Optimization and Variational Problems* [Internet]. Springer International Publishing; 2014 [cité 16 sept 2019]. (Springer

Series in Operations Research and Financial Engineering). Disponible sur: <http://www.springer.com/gp/book/9783319042466>

311. Le Gallo J. Économétrie spatiale : l'autocorrélation spatiale dans les modèles de régression linéaire. *Econ Prévision*. 2002;(155):139-57.
312. Lecoffre C, Decool E, Olié V. Mortalité cardio-neuro-vasculaire et désavantage social en France en 2011. *Bull Épidémiologique Hebd*. 5 juill 2016;20-21:352-8.
313. Audureau E. Etude des déterminants géographiques et spatiaux de la qualité de vie liée à la santé en France. [Paris]: Université René Descartes - Paris V; 2012.
314. Béjot Y, Reis J, Giroud M, Feigin V. A review of epidemiological research on stroke and dementia and exposure to air pollution. *Int J Stroke*. oct 2018;13(7):687-95.
315. van Rheenen S, Watson TWJ, Alexander S, Hill MD. An Analysis of Spatial Clustering of Stroke Types, In-hospital Mortality, and Reported Risk Factors in Alberta, Canada, Using Geographic Information Systems. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. sept 2015;42(5):299-309.
316. Pedigo A, Aldrich T, others. Neighborhood disparities in stroke and myocardial infarction mortality: a GIS and spatial scan statistics approach. *BMC Public Health*. 2011;11(1):1.
317. Goldberg M, Coeuret-Pellicer M, Ribet C, Zins M. Cohortes épidémiologiques et bases de données d'origine administrative - Un rapprochement potentiellement fructueux. *médecine/sciences*. 1 avr 2012;28(4):430-4.
318. Bouche G, Lepage B, Migeot V, Ingrand P. Intérêt de la détection et de la prise en compte d'une surdispersion dans un modèle de Poisson : illustration à partir d'un exemple. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2009;57(4):285-96.
319. Robinson WS. Ecological Correlations and the Behavior of Individuals. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2009;38(2):337-41.
320. Moal JL, Eilstein D, Salines G. La santé environnementale est-elle l'avenir de la santé publique ? *Sante Publique (Bucur)*. 4 août 2010;Vol. 22(3):281-9.
321. Neumark Y. What can ecological studies tell us about death? *Isr J Health Policy Res*. 02 2017;6(1):52.
322. Chauvin P, Bouziane H, Ibanez G. Estimation des erreurs et/ou des biais écologiques liés à l'utilisation d'indices sociaux agrégés à l'IRIS, dont le FDep, dans le Grand Paris. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 1 févr 2019;67:S49.
323. Walsh D, Bendel N, Jones R, Hanlon P. It's not « just deprivation »: why do equally deprived UK cities experience different health outcomes? *Public Health*. sept 2010;124(9):487-95.

# Table des figures

Figure 1 : Répartition de la population au 1er janvier 1968 (gauche) et 1er janvier 2019 (droite). La brèche visible sur la pyramide de gauche pour les personnes entre 48 et 52 ans correspond aux personnes nées pendant la Première Guerre Mondiale (source : INSEE, 2018).....	31
Figure 2: Carte de John Snow représentant les malades du choléra (points) dans le quartier de Soho (source : J Snow, 1855).....	39
Figure 3 : Identification de la fontaine à eau de Broad Street comme vecteur du choléra par John Snow (source : J. Snow, 1855) .....	40
Figure 4: Répartition des maladies infectieuses selon Maximilien Sorre (source : L'Information Géographique (1947) 11-5 p. 92) .....	42
Figure 5 : Plan d'ensemble de l'Hôpital Edouard Herriot (source : archives municipales de la ville de Lyon, 1935).....	47
Figure 6 : Exemple de l'architecture pavillonnaire de l'hôpital Edouard Herriot pensée selon le modèle de la Cité Industrielle (source : docplayer.fr).....	47
Figure 7 : Géographie, géographie de la santé : démarches, concepts, méthodologie (source : G. Salem, 2014, p.56) .....	50
Figure 8 : Mortalité par AVC selon l'âge en fonction du type de pression artérielle (source : Lewington et al, Lancet, 2002) .....	55
Figure 9 : Formation d'un athérome par accumulation de LDL-cholestérol (source : APHP, Hopitaux Universitaires Paris Sud, <a href="http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr/avcparissud/cholesterol-et-avc/">http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr/avcparissud/cholesterol-et-avc/</a> ) .....	56
Figure 10: Risque de décès à 12 ans chez les femmes selon le nombre de cigarettes fumées par jour (source : Pirie et al, Lancet, 2013) .....	59
Figure 11: Risque de décès à 9 ans chez les femmes anciennes consommatrices en fonction de leur âge au moment du sevrage (source : Pirie et al, Lancet, 2013).....	59
Figure 12: Risque Relatif (Intervalle de confiance de 95%) d'AVC en fonction de la consommation d'alcool et test de tendance (source : Reynolds et al, JAMA, 2003) .....	60
Figure 13: Incidence d'IC et HIC selon le sexe et l'âge pour 100000 personnes (source : Barker-Collo et al, Neuroepidemiology, 2015) .....	62

Figure 14: Principaux risques modifiables et non modifiables en fonction du type d'AVC (source : BÉJOT et al, Médecine Sciences, 2009) .....	63
Figure 15 : Causes principales des AVC ischémiques (infarctus cérébraux) et hémorragiques (hémorragies intracérébrales) (source : BÉJOT et al, Médecine Sciences, 2009) .....	67
Figure 16: Campagne française d'information à la reconnaissance des symptômes d'un AVC sous l'acronyme VITE (source : avcvitele15.com) .....	69
Figure 17 : Campagne américaine d'information à la reconnaissance des symptômes d'un AVC sous l'acronyme FAST (source : strokeorganisation.org) .....	69
Figure 18 : Cartographie du cerveau (source : Cerveau & Psycho, mai 2016).....	70
Figure 19 : Symptômes et séquelles en fonction de la zone du cerveau atteinte (source : Cerveau & Psycho, mai 2016).....	71
Figure 20: Financement de la recherche sur le cancer, les maladies coronariennes et l'AVC par les principaux organismes de financement au Royaume-Uni entre 1988 et 1999 (source : Rothwell, The Lancet, 2001).....	72
Figure 21 : Nombre de projets de recherche financés par l'Union Européenne portant sur le cancer, les maladies coronariennes ou l'AVC. En noir, quand la maladie a été incluse dans le résumé, en gris quand elle a été incluse dans le titre (source : Rothwell, The Lancet, 2001). 73	73
Figure 22: Coût annuel de la prise en charge de l'AVC en France en 2007 (Chevreul et al, European Journal of Neurology, 2013) .....	74
Figure 23 : Nombre de femmes et d'hommes ayant un AVC (AVC ischémique (IS) ou hémorragique (HS)) en 1990 et 2013 à l'échelle mondiale (Intervalle de confiance de 95%) (source : Barker-Collo et al, Neuroepidemiology, 2015).....	76
Figure 24 : DALYs et mortalité ajustés sur l'âge pour 100 000 personnes par an en 2013 (source : Feigin et al, Circulation, 2017).....	77
Figure 25 : Prévalence et mortalité des AVC ischémiques standardisées sur l'âge en 2013, pour 100 000 personnes (source : Feigin et al, Neuroepidemiology, 2019) .....	78
Figure 26 : Prévalence et mortalité des AVC hémorragiques standardisées sur l'âge en 2013, pour 100 000 personnes (source : Feigin et al, Neuroepidemiology, 2019).....	79
Figure 27 : Contribution proportionnelle (%) des DALYs causées par un AVC par rapport aux DALYs totales en 2013, ajustées sur l'âge (source : Feigin et al, Circulation, 2017).....	80
Figure 28 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour AVC, par type et total, ou AIT en France en 2014 (source : Lecoffre et al, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2017) .....	82

Figure 29 : Taux standardisés régionaux de patients hospitalisés pour AVC en France en 2014 (source : Lecoffre et al, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2017) .....	83
Figure 30 : Affiche grand public sur les facteurs de risque de l'AVC (source : solidarites-sante.gouv.fr, 2017) .....	89
Figure 31 : Trois exemples de campagnes grand public pour améliorer la reconnaissance des symptômes et les facteurs de risque (source : ARS Nouvelle Aquitaine, 2018) .....	89
Figure 32 : Algorithme de prise en charge précoce des patients victimes d'un AVC (source : HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, mai 2009) .....	91
Figure 33 : Grille de calcul du NIHSS de la Société Française NeuroVasculaire (source : HAS, 2009).....	101
Figure 34 : Répartition nationale des SAMU et SMUR en France métropolitaine (source : FEDORU, 2017) .....	103
Figure 35 : Evolution temporel d'un infarctus lors d'un IC par rapport à la zone de pénombre. L'oligémie n'a pas de risque de nécrose (source : Von Düring et al, Revue Médicale Suisse, 2015).....	107
Figure 36 : Modèle estimant les OR pour un pronostic favorable à 3 mois en fonction du temps depuis l'AVC jusqu'au traitement (OTT : Onset to Treatment Time) (source : Hacke et al, 2004) .....	108
Figure 37 : Evolution des fenêtres thérapeutiques de la thrombolyse en fonction des études princeps et AMM (d'après J. Freyssenge, 2019) .....	110
Figure 38 : Classification des recommandations par l'ASA en fonction de l'effet du traitement et du niveau de preuve (source : Powers et al, Stroke, 2008) .....	111
Figure 39 : Localisation des artères carotides interne et moyenne au niveau cérébral (source : ResearchGate, 2018) .....	113
Figure 40 : Tableau synthétique des principales études évaluant la TM (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME (source : SFNV, 2015) .....	115
Figure 41 : Evolution des fenêtres thérapeutiques de la thrombectomie mécanique en fonction des études princeps (d'après J. Freyssenge) .....	116
Figure 42 : Evolution de nombre de passages annuels aux urgences en France depuis 1996, base 100 (source : DREES, 2018) .....	118
Figure 43 : Chiffres clés des passages aux urgences en France en 2017 (source : FEDORU, 2018) .....	119

Figure 44 : Répartition spatiale des services d'urgence et volume par région (la FEDORU ne dispose des données de la région Centre-Val-de-Loire) (source : FEDORU, 2018) .....	120
Figure 45 : Chiffres clés des passages aux urgences pour AVC en France en 2017 (source : FEDORU, 2018) .....	121
Figure 46 : Référentiel RESUVal pour la prise en charge aux urgences d'une suspicion d'AVC (source : RESUVal, 2019) .....	123
Figure 47 : Courbe de survie des patients ayant été admis en UNV ou en service de médecine conventionnel (source, Candelise et al, Lancet, 2004) .....	125
Figure 48 : Disparités régionales de la prise en charge des AVC en UNV et du nombre de lits d'UNV en 2015 (source : DREES, Etudes et Resultats, 2017) .....	126
Figure 49 : Région ARA issue de la fusion d'Auvergne et Rhône-Alpes (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	128
Figure 50 : Evolution de la population de la région ARA depuis 2006 par départements et croissance (source : INSEE, 2018).....	129
Figure 51 : Evolutions des quatre grandes classes d'âges en région ARA entre 1975 et 2018 (source : INSEE, 2018) .....	130
Figure 52 : Evolution des populations départementales de la région ARA entre 1975 et 2018 (source : INSEE, 2018) .....	131
Figure 53 : Carte en anamorphose de l'évolution moyenne annuelle de la population en ARA en fonction de la population de chaque département (la superficie correspond à la taille de la population) (source : INSEE, 2018).....	132
Figure 54 : Caractéristiques physiques de la région ARA (source : Région Auvergne Rhône Alpes, 2018).....	134
Figure 55 : Les principaux axes de communications de la région ARA (source : Région Auvergne Rhône Alpes, 2018) .....	135
Figure 56 : Les 21 aires urbaines de plus de 50 000 habitants de la région ARA (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015) .....	136
Figure 57 : Les grandes aires urbaines de la région ARA (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015) .....	137
Figure 58 : Redécoupage du département du Rhône depuis 2015 (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	138

Figure 59 : Evolution de la population (absolue et moyenne) des communes du Rhône entre 2011 et 2016 (source : INSEE, 2019) .....	139
Figure 60 : Emploi total par secteur dans la Métropole de Lyon, le Rhône et la région ARA fin 2016, en % (source : INSEE, 2019).....	140
Figure 61 : Taux (%) de variation annuelle de l'emploi dans les départements de la région (source : Atlas régional "Nouvel espace régional et dynamiques métropolitaines", 2015) ..	141
Figure 62 : Taux de chômage, en %, de la population active de la Métropole de Lyon, du Rhône, de la région ARA et français (source : INSEE, 2019) .....	142
Figure 63 : Répartition des réseaux de santé financés en 2011 (source : solidarites-santé.gouv.fr, 2016) .....	144
Figure 64 : Localisation du RESUVal en région ARA et caractéristiques des établissements du réseau (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	145
Figure 65 : Répartition des établissements au sein du RENAU (source : RENAU, 2019) .....	148
Figure 66 : Répartition des SU et SAMU en région ARA en fonction de la densité de population de 2017 (sources : IGN, INSEE, DGOS 2018 ) réalisée par J. Freyssenge, 2019 .....	151
Figure 67 : Répartition des UNV de la région ARA en fonction du volume de séjours pour AVC en 2016 et de la densité de population (source : FEDORU, 2016).....	152
Figure 68 : Répartition des séjours pour AVC ischémiques dans la région ARA par bassin hospitalier (source : FEDORU, 2016) .....	154
Figure 69 : Nombre de publications scientifiques portant sur l'accessibilité géographique entre 1980 et 2015 (source : Apparicio et al, 2017) .....	164
Figure 70 : Schématisation de l'impact de l'accès aux soins sur l'état de santé des populations (source : E. Vigneron, 2011 .....	167
Figure 71 : Zone de patientèle et zone de recours calculées selon la méthode de 2SFCA (source : Barlet al al, 2012).....	171
Figure 72 : Répartition des SMUR dans le Rhône (sources : ARS Auvergne Rhône-Alpes, IGN, CORINE Land Cover ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	179
Figure 73 : Répartition des casernes du SDMIS dans le Rhône (sources : SDMIS, IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	180
Figure 74 : Caractérisation du réseau routier (BD Carto) du Rhône et de ses départements voisins (source : IGN ; réalisée par J. Freyssenge, 2017).....	182

Figure 75 : Schéma de modélisation de l'accessibilité à la thrombectomie selon la stratégie thérapeutique (Drip and Ship, Mothership) et le mode de transport (SMUR, SDMIS) (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	191
Figure 76 : Temps de trajet minimum et médian mesurés par commune sur la base des 2886 interventions du SDMIS entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016 (source : SDMIS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	199
Figure 77 : Accessibilité depuis chaque caserne du Rhône représentée à l'aide d'isochrones selon différents modèles théoriques ( <b>1</b> : respect des limitations, <b>2</b> : transport d'urgence, <b>3</b> : conditions météorologiques difficiles, <b>4</b> : transport d'urgence avec trafic dense ; <b>A</b> : semaine avec trafic dense, <b>B</b> : semaine avec trafic fluide, <b>C</b> : weekend avec trafic fluide) réalisée par J. Freyssenge, 2018.....	200
Figure 78 : Schématisation des comparaisons entre modèles issus des temps de trajet théoriques et temps de trajets mesurés (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	203
Figure 79 : Représentation des temps d'accès à la thrombectomie depuis l'appel au 15 selon une stratégie Mothership (sources : SAMU 69, SDMIS ; d'après J. Freyssenge, 2019) .....	207
Figure 80 : Représentation des temps d'accès à la thrombectomie depuis l'appel au 15 selon une stratégie Drip and Ship (sources : SAMU 69, SDMIS ; d'après J. Freyssenge, 2019).....	208
Figure 81 : Population du Rhône ayant accès à la thrombectomie selon une stratégie Mothership et les deux modes de prise en charge SAMU et SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	212
Figure 82 : Population du Rhône ayant accès à la thrombectomie selon une stratégie Drip and Ship et les deux modes de prise en charge SAMU et SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	213
Figure 83 : Boxplots des différences (en minutes) entre scénarios de Multinet TomTom et BD Carto (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	218
Figure 84 : Boxplots des différences (en minutes) entre scénarios théoriques (BD Carto et Multinet) et données réelles du SDMIS (réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	221
Figure 85 : Nombre d'interventions du SDMIS par commune entre 2015 et 2016 (source : SDMIS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	237
Figure 86 : Organisation de la prise en charge de l'AVC dans le Rhône en fonction des services ayant inclus des patients de la cohorte STROKE 69 (source : IGN, CORINE Land Cover, ARS ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	248

Figure 87 : Organigramme des patients de STROKE 69 sélectionnés pour l'étude de la répartition spatiale des AVC (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	250
Figure 88 : Répartition spatiale des patients de STROKE 69 en fonction du diagnostic (source : IGN, STROKE 69 ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	251
Figure 89 : Organisation de la prise en charge de l'AVC dans l'aire de recrutement de RESUVal en fonction des structures de soins (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	253
Figure 90 : Répartition spatiale (proportion par commune) des patients du registre des AVC thrombolysés de RESUVal (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .	254
Figure 91 : Répartition spatiale des patients du registre RESUVal en fonction de la commune de prise en charge et de l'UNV d'admission (source : IGN, ARS, RESUVal ; réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	256
Figure 92 : Indices comparatifs de mortalité pour la période 2005-2008 le long de la ligne de RER B (source : Vignerot, 2011).....	263
Figure 93 : Les déterminants principaux de la santé selon les quatre niveaux définis par Dahlgren et Whitehead (source : ARS Bretagne, d'après Dahlgren et Whitehead, 1991) ....	264
Figure 94 : Concept de déprivation sociale et différence entre le niveau individuel et le niveau territorial d'analyse du désavantage social (d'après Wan et Su, 2017 ; réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	267
Figure 95 : Les questions du score EPICES et les coefficients permettant de calculer le score (source : Labbé et al, 2007) .....	270
Figure 96 : Occupation du sol de la région Auvergne Rhône-Alpes selon la nomenclature de niveau 1 (source : IGN, CORINE Land Cover ; réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	277
Figure 97 : Organigramme des patients de STROKE 69 sélectionnés pour l'étude de l'analyse temporelle des AVC.....	303
Figure 98 : Taux standardisés d'AVC et AIT par IRIS dans le Rhône selon l'âge et le diagnostic (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019 .....	313
Figure 99 : Indice global d'autocorrélation spatiale de Moran selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 .....	315
Figure 100 : Indice global d'autocorrélation spatiale de la statistique General G selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 .....	317

Figure 101 : LISA (Local Indicator of Spatial Autocorrelation) selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019 .....	320
Figure 102 : Getis-Ord $G_i^*$ selon le diagnostic et l'âge du patient de la cohorte STROKE 69 (source : STROKE 69, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019 .....	322
Figure 103 : Taux d'incidence pour 1000 habitants des AVC thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (source : RESUVal, IGN) réalisée par J. Freyssenge, 2019 .....	324
Figure 104 : Indices globaux d'autocorrélation spatiale (Indice de Moran et Statistique General G) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge .....	326
Figure 105 : Indice local d'autocorrélation spatiale (LISA) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	328
Figure 106 : Indice local d'autocorrélation spatiale (Getis-Ord $G_i^*$ ) pour les patients thrombolysés de RESUVal en fonction de l'âge (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	330
Figure 107 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS selon les variables retenues dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	335
Figure 108 : Cartographie des cinq classes représentant le niveau de défaveur de la population des IRIS du Rhône calculé grâce à l'EDI (Pornet et al, 2012) (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	336
Figure 109 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS en fonction de l'EDI retenu dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	338
Figure 110 : Représentation graphique des résidus de prédictions du nombre d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune selon les variables retenues dans le modèle d'après une régression log-linéaire de Poisson (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	341
Figure 111 : Cartographie des cinq classes représentant le niveau de défaveur de la population des communes de Rhône-Alpes calculé grâce à l'EDI (Pornet et al, 2012) (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	342
Figure 112 : Répartition de la totalité des AVC de la cohorte STROKE 69 durant la période d'inclusion (du 06/11/2015 au 31/12/2016) (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	344
Figure 113 : Répartition des AVC de la cohorte STROKE 69 selon trois échelles spatiales : Rhône, Métropole, Lyon (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	345

Figure 114 : Répartition des AVC et des concentrations en PM10 sur la période de dépassement des seuils autorisés (pic) du 30/11/2016 au 16/12/2016 (réalisée par J. Freyssenge, 2019).....	346
Figure 115 : Représentation spatiale des résidus du modèle de régression des AVC de STROKE 69 (réalisée par J. Freyssenge, 2019) .....	357



# Table des tableaux

Tableau 1: Echelles préhospitalières d'identification des AVC .....	96
Tableau 2 : Echelles préhospitalières d'identification des patients avec occlusion artérielle proximale (source : Mas et Leys, 2008) .....	99
Tableau 3 : Caractéristiques des différents scénarii développés à partir de BD Carto (la législation française impose une vitesse maximale de 130 km/h ou de 110 km/h sur autoroute, de 90 km/h en milieu rural ou périurbain et de 50 km/h en agglomération) .....	184
Tableau 4 : Délais pour accès au traitement dans les UNV du bassin d'étude. Needle to thrombectomy signifie le temps entre thrombolyse et entrée en salle d'angiographie (source : RESUVal, 2017) .....	189
Tableau 5 : Répartition des UNV de proximité et de recours du Rhône et de ses départements voisins (source : DGOS, 2016) .....	192
Tableau 6 : Caractéristiques des différents scénarii développés à l'aide de Multinet Tomtom .....	196
Tableau 7 : Caractéristiques des temps d'accès à la thrombectomie par le SAMU et le SDMIS selon une stratégie thérapeutique Mothership (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019).....	206
Tableau 8 : Caractéristiques des temps d'accès à la thrombectomie par le SAMU et le SDMIS selon une stratégie thérapeutique Drip and Ship (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019).....	206
Tableau 9 : Temps d'accès (en minutes) depuis les UNV de proximité de Villefranche-sur-Saône et Vienne jusqu'à l'UNV de recours de Lyon (source : BD Carto ; d'après J. Freyssenge, 2019) .....	209
Tableau 10 : Coefficient de corrélation et indicateurs de performance des modèles théoriques de mesure de l'accessibilité : comparaison de BD Carto et Multinet .....	215
Tableau 11 : Coefficient de corrélation et indicateurs de performance des modèles théoriques de mesure de l'accessibilité comparés aux données du SDMIS (médian et minimum) .....	219
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des variables retenues pour analyses (d'après J. Freyssenge, 2019).....	295

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des variables de la littérature utilisées comme facteurs explicatifs.....	302
Tableau 14 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer les occurrences d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS.....	333
Tableau 15 : Variables explicatives de la survenue d'AVC de la cohorte STROKE 69 par IRIS.....	337
Tableau 16 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer les occurrences d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune.....	340
Tableau 17 : Variables explicatives de la survenue d'AVC thrombolysés de RESUVal par commune.....	343
Tableau 18 : Variables sélectionnées dans le modèle pour expliquer la chronologie des AVC de la cohorte STROKE 69.....	349

# Table des annexes

Annexe 1 : Grille d'entretien pour le calcul du mRS (source : Wilson et al, Stroke, 2002)....	409
Annexe 2 : Recommandations de l'ASA pour l'administration d'Alteplase (thrombolyse) (source : Powers et al, Stroke, 2018) .....	411
Annexe 3 : Indications et contre-indications à la thrombolyse de l'ASA (source : Powers et al, Stroke, 2018) .....	415
Annexe 4 : Indications et contre-indications à la thrombolyse de l'ESO (source : ESO, 2009) .....	421
Annexe 5 : Indications et contre-indications à la thrombolyse de l'HAS (source : HAS, 2009) .....	425
Annexe 6 : Recommandations de l'ASA pour la réalisation de la thrombectomie mécanique (source : Powers et al, Stroke, 2018) .....	427
Annexe 7 : Recommandations de l'HAS pour la réalisation de la thrombectomie mécanique (source : HAS, 2018) .....	433
Annexe 8 : Case Report Form (CRF) du registre des AVC thrombolysés de RESUVal .....	437
Annexe 9 : Distances d'accès de la population aux UNV du Rhône (source : IGN, ARS ; d'après J. Freyssenge, 2019) .....	439
Annexe 10 : Feuillet du CRF de la cohorte STROKE 69 portant sur les données d'identification du patient .....	441



Annexe 1 : Grille d'entretien pour le calcul du mRS (source : Wilson et al, Stroke, 2002)

<b>The Modified Rankin Scale and Corresponding Sections of the Structured Interview</b>	
<b>Modified Rankin Scale<sup>3</sup></b>	<b>Structured Interview for the Modified Rankin Scale</b>
5=Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.	5=Severe disability; someone needs to be available at all times; care may be provided by either a trained or an untrained caregiver. Question: Does the person require constant care?
4=Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.	4=Moderately severe disability; need for assistance with some basic ADL, but not requiring constant care. Question: Is assistance essential for eating, using the toilet, daily hygiene, or walking?
3=Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance.	3=Moderate disability; need for assistance with some instrumental ADL but not basic ADL. Question: Is assistance essential for preparing a simple meal, doing household chores, looking after money, shopping, or traveling locally?
2=Slight disability; unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.	2=Slight disability; limitations in participation in usual social roles, but independent for ADL. Questions: Has there been a change in the person's ability to work or look after others if these were roles before stroke? Has there been a change in the person's ability to participate in previous social and leisure activities? Has the person had problems with relationships or become isolated?
1=No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities.	1=No significant disability; symptoms present but not other limitations. Question: Does the person have difficulty reading or writing, difficulty speaking or finding the right word, problems with balance or coordination, visual problems, numbness (face, arms, legs, hands, feet), loss of movement (face, arms, legs, hands, feet), difficulty with swallowing, or other symptom resulting from stroke?
0=No symptoms at all.	0=No symptoms at all; no limitations and no symptoms.



Annexe 2 : Recommandations de l'ASA pour l'administration d'Alteplase (thrombolyse)  
(source : Powers et al, Stroke, 2018)

3.5. IV Alteplase

3.5. IV Alteplase	CDR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<b>1. IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 minutes with initial 10% of dose given as bolus over 1 minute) is recommended for selected patients who may be treated within 3 hours of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. Physicians should review the criteria outlined in Table 6 to determine patient eligibility.</b>	I	A	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class and LOE unchanged. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
The safety and efficacy of this treatment when administered within the first 3 hours after stroke onset are solidly supported by combined data from multiple RCTs <sup>80,128,140</sup> and confirmed by extensive community experience in many countries. <sup>141</sup> The eligibility criteria for IV alteplase have evolved over time as its usefulness and true risks have become clearer. A recent AHA statement provides a detailed discussion of this topic. <sup>15</sup> Eligibility recommendations for IV alteplase in patients with AIS are summarized in Table 6. The benefit of IV alteplase is well established for adult patients with disabling stroke symptoms regardless of age and stroke severity. <sup>23,142</sup> Because of this proven benefit and the need to expedite treatment, when a patient cannot provide consent (eg, aphasia, confusion) and a legally authorized representative is not immediately available to provide proxy consent, it is justified to proceed with IV thrombolysis in an otherwise eligible adult patient with a disabling AIS. In a recent trial, a lower dose of IV alteplase (0.6 mg/kg) was not shown to be equivalent to standard-dose IV alteplase for the reduction of death and disability at 90 days. <sup>143</sup> Main elements of postthrombolysis care are listed in Table 7.			See Table XXXIV in online Data Supplement 1.
<b>2. IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 minutes with initial 10% of dose given as bolus over 1 minute) is also recommended for selected patients who can be treated within 3 and 4.5 hours of ischemic stroke symptom onset or patient last known well. Physicians should review the criteria outlined in Table 6 determine patient eligibility.</b>	I	B-R	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
One trial (ECASS-III) specifically evaluating the efficacy of IV alteplase within 3 and 4.5 hours after symptom onset <sup>144</sup> and pooled analysis of multiple trials testing IV alteplase within various time windows <sup>80,128,140</sup> support the value of IV thrombolysis up to 4.5 hours after symptom onset. ECASS-III excluded octogenarians, patients taking warfarin regardless of international normalized ratio, patients with combined history of diabetes mellitus and previous ischemic stroke, and patients with very severe strokes (NIHSS score >25) because of a perceived excessive risk of intracranial hemorrhage in those cases. However, careful analysis of available published data summarized in an AHA/American Stroke Association scientific statement indicates that these exclusion criteria from the trial may not be justified in practice (Table 6). <sup>15</sup>			See Table XXXIV in online Data Supplement 1.
<b>3. For otherwise eligible patients with mild stroke presenting in the 3- to 4.5-hour window, treatment with IV alteplase may be reasonable. Treatment risks should be weighed against possible benefits.</b>	IIb	B-NR	New recommendation.
In ECASS III, there was no significant interaction of benefit (mRS score 0–1 at 90 days) or safety (sICH or death) with stroke severity when patients were categorized by baseline NIHSS score of 0 to 9, 10 to 19, and >20. <sup>144</sup> Patients with a minor neurological deficit were excluded. Only 128 patients with an NIHSS score of 0 to 5 were included, and they were not analyzed separately. <sup>145</sup> In SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke—International Stroke Thrombolysis Registry), good functional outcomes (mRS score 0–1 at 90 days) and risk of sICH were similar or the same in mild stroke treated in 0 to 3 and 3 to 4.5 hours. <sup>146</sup> Similarly, in the GWTG registry, good functional outcomes, mortality, and risk of sICH were the same in mild stroke treated in 0 to 3 and 3 to 4.5 hours. <sup>147</sup>			See Tables XXXV and XXXVI in online Data Supplement 1.
<b>4. In otherwise eligible patients who have had a previously demonstrated small number (1–10) of CMBs on MRI, administration of IV alteplase is reasonable.</b>	IIa	B-NR	New recommendation.
<b>5. In otherwise eligible patients who have had a previously demonstrated high burden of CMBs (&gt;10) on MRI, treatment with IV alteplase may be associated with an increased risk of sICH, and the benefits of treatment are uncertain. Treatment may be reasonable if there is the potential for substantial benefit.</b>	IIb	B-NR	New recommendation.
MRI with hemosiderin-sensitive sequences has shown that clinically silent CMBs occur in approximately one fourth of patients who have received IV alteplase. No RCTs of IV alteplase in AIS with baseline MRI to identify CMBs have been conducted, so no determination of the effect of baseline CMB on the treatment effect of alteplase with CMB is available. Two meta-analyses of the association of baseline CMBs on the risk of sICH after IV alteplase have shown that sICH is more common in patients with baseline CMBs (OR, 2.18; 95% CI, 1.12–4.22; OR, 2.36; 95% CI, 1.21–4.61). <sup>85,86</sup> However, sICH in patients with baseline CMBs is not more common (6.1%, 6.5%) <sup>85,86</sup> than in the NINDS rPA trial (6.4%). <sup>87</sup> In patients with >10 CMBs, the sICH rate was 40%, but this is based on only 6 events in 15 patients, and patients with >10 CMBs constituted only 0.8% of the sample. <sup>86</sup> Meta-analysis of the 4 studies that provided information on 3- to 6-month functional outcomes showed that the presence of CMBs was associated with worse outcomes after IV alteplase compared with patients without CMBs (OR, 1.58; 95% CI, 1.18–2.14; P=0.002). <sup>85</sup> Thus, the presence of CMBs increases the risk of ICH and the chances of poor outcomes after IV alteplase, but it is unclear whether these negative effects fully negate the benefit of thrombolysis. It is also unknown whether the location and number of CMBs may differentially influence outcomes. These questions deserve further investigation.			See Table XIX in online Data Supplement 1.

3.5. IV Alteplase (Continued)	CDR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<b>6. IV alteplase for adults presenting with an AIS with known sickle cell disease can be beneficial.</b>	IIa	B-NR	New recommendation.
A case-control analysis using the population from the AHA GWTG-Stroke registry, including 832 cases with sickle cell disease (all adults) and 3328 age-, sex-, and race-matched controls without sickle cell disease with similar severity of neurological deficits at presentation, showed that sickle cell disease did not have a significant impact on the safety or the outcome at discharge of treatment with IV alteplase. <sup>148</sup>			See Table XXXVII in online Data Supplement 1.
<b>7. Abciximab should not be administered concurrently with IV alteplase.</b>	III: Harm	B-R	Recommendation revised from 2013 AIS Guidelines.
<b>8. IV alteplase should not be administered to patients who have received a treatment dose of low-molecular-weight heparin (LMWH) within the previous 24 hours.</b>	III: Harm	B-NR	Recommendation reworded for clarity from 2015 IV Alteplase. Class and LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
The recommendation refers to full treatment doses and not to prophylactic doses. The 2015 "Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke" stated, "Intravenous alteplase in patients who have received a dose of LMWH within the previous 24 hours is not recommended. This applies to both prophylactic doses and treatment doses (Class III; Level of Evidence B)." <sup>145</sup> This statement was updated in a subsequently published erratum to specify that the contraindication does not apply to prophylactic doses.			
<b>9. The potential risks should be discussed during thrombolysis eligibility deliberation and weighed against the anticipated benefits during decision making.</b>	I	C-EO	Recommendation and Class unchanged from 2015 IV Alteplase. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
<b>10. Given the extremely low risk of unsuspected abnormal platelet counts or coagulation studies in a population, it is reasonable that urgent IV alteplase treatment not be delayed while waiting for hematologic or coagulation testing if there is no reason to suspect an abnormal test.</b>	IIa	B-NR	Recommendation and Class unchanged from 2015 IV Alteplase. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
<b>11. Treating clinicians should be aware that hypoglycemia and hyperglycemia may mimic acute stroke presentations and determine blood glucose levels before IV alteplase initiation. IV alteplase is not indicated for nonvascular conditions.</b>	III: No Benefit	B-NR	Recommendation reworded for clarity from 2015 IV Alteplase. Class and LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
<b>12. Because time from onset of symptoms to treatment has such a powerful impact on outcomes, treatment with IV alteplase should not be delayed to monitor for further improvement.</b>	III: Harm	C-EO	Recommendation wording modified from 2015 IV Alteplase to match Class III stratifications and reworded for clarity. Class and LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
<b>13. In patients undergoing fibrinolytic therapy, physicians should be prepared to treat potential emergent adverse effects, including bleeding complications and angioedema that may cause partial airway obstruction.</b>	I	B-NR	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
See Table 8 for options for management of symptomatic intracranial bleeding occurring within 24 hours after administration of IV alteplase for treatment of AIS and Table 9 for options for management of orolingual angioedema associated with IV alteplase administration for AIS.			
<b>14. BP should be maintained &lt;180/105 mm Hg for at least the first 24 hours after IV alteplase treatment.</b>	I	B-NR	Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.

3.5. IV Alteplase (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<p><b>15. The risk of antithrombotic therapy within the first 24 hours after treatment with IV alteplase (with or without EVT) is uncertain. Use might be considered in the presence of concomitant conditions for which such treatment given in the absence of IV alteplase is known to provide substantial benefit or withholding such treatment is known to cause substantial risk.</b></p>	IIb	B-NR	New recommendation.
<p>A retrospective analysis of consecutive ischemic stroke patients admitted to a single center in Seoul, South Korea, found no increased risk of hemorrhage with early initiation of antiplatelet or anticoagulant therapy (&lt;24 hours) after IV alteplase or EVT compared with initiation &gt;24 hours. However, this study may have been subject to selection bias, and the timing of the initiation of antiplatelet therapy or anticoagulation should be based on an individual level, balancing risk versus benefit.<sup>166</sup></p>			See Table XXXVII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> .
<p><b>16. In patients eligible for IV alteplase, benefit of therapy is time dependent, and treatment should be initiated as quickly as possible.</b></p>	I	A	<p>Recommendation reworded for clarity from 2013 AIS Guidelines. Class and LOE unchanged.</p> <p>See Table LXXXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> for original wording.</p>



Annexe 3 : Indications et contre-indications à la thrombolyse de l'ASA (source : Powers et al, Stroke, 2018)

**Table 6. Eligibility Recommendations for IV Alteplase in Patients With AIS**

Indications (Class I)	
Within 3 h*	IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is recommended for selected patients who may be treated within 3 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. Physicians should review the criteria outlined in this table to determine patient eligibility.† (Class I; LOE A)
Age	For otherwise medically eligible patients ≥18 y of age, IV alteplase administration within 3 h is equally recommended for patients <80 and >80 y of age.† (Class I; LOE A)
Severity	For severe stroke symptoms, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. Despite increased risk of hemorrhagic transformation, there is still proven clinical benefit for patients with severe stroke symptoms.† (Class I; LOE A)
	For patients with mild but disabling stroke symptoms, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. There should be no exclusion for patients with mild but nonetheless disabling stroke symptoms, in the opinion of the treating physician, from treatment with IV alteplase because there is proven clinical benefit for those patients.† (Class I; LOE B-R)‡
3–4.5 h*	IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is also recommended for selected patients who can be treated within 3 and 4.5 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well. Physicians should review the criteria outlined in this table to determine patient eligibility.† (Class I; LOE B-R)‡
Age Diabetes mellitus Prior stroke Severity OACs Imaging	IV alteplase treatment in the 3- to 4.5-h time window is recommended for those patients ≤80 y of age, without a history of both diabetes mellitus and prior stroke, NIHSS score ≤25, not taking any OACs, and without imaging evidence of ischemic injury involving more than one third of the MCA territory.† (Class I; LOE B-R)‡
Urgency	Treatment should be initiated as quickly as possible within the above listed time frames because time to treatment is strongly associated with outcomes.† (Class I; LOE A)
BP	IV alteplase is recommended in patients whose BP can be lowered safely (to <185/110 mm Hg) with antihypertensive agents, with the physician assessing the stability of the BP before starting IV alteplase.† (Class I; LOE B-NR)‡
Blood glucose	IV alteplase is recommended in otherwise eligible patients with initial glucose levels >50 mg/dL.† (Class I; LOE A)
CT	IV alteplase administration is recommended in the setting of early ischemic changes on NCCT of mild to moderate extent (other than frank hypodensity).† (Class I; LOE A)
Prior antiplatelet therapy	IV alteplase is recommended for patients taking antiplatelet drug monotherapy before stroke on the basis of evidence that the benefit of alteplase outweighs a possible small increased risk of sICH.† (Class I; LOE A)
	IV alteplase is recommended for patients taking antiplatelet drug combination therapy (eg, aspirin and clopidogrel) before stroke on the basis of evidence that the benefit of alteplase outweighs a probable increased risk of sICH.† (Class I; LOE B-NR)‡
End-stage renal disease	In patients with end-stage renal disease on hemodialysis and normal aPTT, IV alteplase is recommended.† (Class I; LOE C-LD)‡ However, those with elevated aPTT may have elevated risk for hemorrhagic complications.
Contraindications (Class III)	
Time of onset	IV alteplase is not recommended in ischemic stroke patients who have an unclear time and/ or unwitnessed symptom onset and in whom the time last known to be at baseline state is >3 or 4.5 h.† (Class III; No Benefit; LOE B-NR)‡§

(Continued)

**Table 6. Continued**

	IV alteplase is not recommended in ischemic stroke patients who awoke with stroke with time last known to be at baseline state >3 or 4.5 h.† (Class III: No Benefit; LOE B-NR)†§
CT	IV alteplase should not be administered to a patient whose CT reveals an acute intracranial hemorrhage.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
	There remains insufficient evidence to identify a threshold of hypodensity severity or extent that affects treatment response to alteplase. However, administering IV alteplase to patients whose CT brain imaging exhibits extensive regions of clear hypodensity is not recommended. These patients have a poor prognosis despite IV alteplase, and severe hypodensity defined as obvious hypodensity represents irreversible injury.† (Class III: No Benefit; LOE A)§
Ischemic stroke within 3 mo	Use of IV alteplase in patients presenting with AIS who have had a prior ischemic stroke within 3 mo may be harmful.† (Class III: Harm; LOE B-NR)†§
Severe head trauma within 3 mo	In AIS patients with recent severe head trauma (within 3 mo), IV alteplase is contraindicated.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
	Given the possibility of bleeding complications from the underlying severe head trauma, IV alteplase should not be administered in posttraumatic infarction that occurs during the acute in-hospital phase.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§ (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Intracranial/intraspinal surgery within 3 mo	For patients with AIS and a history of intracranial/spinal surgery within the prior 3 mo, IV alteplase is potentially harmful.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
History of intracranial hemorrhage	IV alteplase administration in patients who have a history of intracranial hemorrhage is potentially harmful.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
Subarachnoid hemorrhage	IV alteplase is contraindicated in patients presenting with symptoms and signs most consistent with an SAH.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
GI malignancy or GI bleed within 21 d	Patients with a structural GI malignancy or recent bleeding event within 21 d of their stroke event should be considered high risk, and IV alteplase administration is potentially harmful.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
Coagulopathy	The safety and efficacy of IV alteplase for acute stroke patients with platelets <100 000/mm <sup>3</sup> , INR >1.7, aPTT >40 s, or PT >15 s are unknown, and IV alteplase should not be administered.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§ (In patients without history of thrombocytopenia, treatment with IV alteplase can be initiated before availability of platelet count but should be discontinued if platelet count is <100 000/mm <sup>3</sup> . In patients without recent use of OACs or heparin, treatment with IV alteplase can be initiated before availability of coagulation test results but should be discontinued if INR is >1.7 or PT is abnormally elevated by local laboratory standards.) (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
LMWH	IV alteplase should not be administered to patients who have received a treatment dose of LMWH within the previous 24 h.† (Class III: Harm; LOE B-NR)† (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors	The use of IV alteplase in patients taking direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors has not been firmly established but may be harmful.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§ IV alteplase should not be administered to patients taking direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors unless laboratory tests such as aPTT, INR, platelet count, ecarin clotting time, thrombin time, or appropriate direct factor Xa activity assays are normal or the patient has not received a dose of these agents for >48 h (assuming normal renal metabolizing function). (Alteplase could be considered when appropriate laboratory tests such as aPTT, INR, ecarin clotting time, thrombin time, or direct factor Xa activity assays are normal or when the patient has not taken a dose of these ACs for >48 h and renal function is normal.) (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors	Antiplatelet agents that inhibit the glycoprotein IIb/IIIa receptor should not be administered concurrently with IV alteplase outside a clinical trial.† (Class III: Harm; LOE B-R)†§ (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Infective endocarditis	For patients with AIS and symptoms consistent with infective endocarditis, treatment with IV alteplase should not be administered because of the increased risk of intracranial hemorrhage.† (Class III: Harm; LOE C-LD)†§ (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Aortic arch dissection	IV alteplase in AIS known or suspected to be associated with aortic arch dissection is potentially harmful and should not be administered.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§ (Recommendation wording modified to match Class III stratifications.)
Intra-axial intracranial neoplasm	IV alteplase treatment for patients with AIS who harbor an intra-axial intracranial neoplasm is potentially harmful.† (Class III: Harm; LOE C-EQ)†§
<b>Additional recommendations for treatment with IV alteplase for patients with AIS (Class II)</b>	
Extended 3- to 4.5-h window	For patients >80 y of age presenting in the 3- to 4.5-h window, IV alteplase is safe and can be as effective as in younger patients.† (Class IIa; LOE B-NR)†

(Continued)

Table 6. Continued

	For patients taking warfarin and with an INR $\leq 1.7$ who present in the 3- to 4.5-h window, IV alteplase appears safe and may be beneficial.† (Class IIb; LOE B-NR)‡
	In AIS patients with prior stroke and diabetes mellitus presenting in the 3- to 4.5-h window, IV alteplase may be as effective as treatment in the 0- to 3-h window and may be a reasonable option.† (Class IIb; LOE B-NR)‡
Severity 0- to 3-h window	Within 3 h from symptom onset, treatment of patients with mild ischemic stroke symptoms that are judged as nondisabling may be considered. Treatment risks should be weighed against possible benefits; however, more study is needed to further define the risk-to-benefit ratio.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Severity 3- to 4.5-h window	For otherwise eligible patients with mild stroke presenting in the 3- to 4.5-h window, IV alteplase may be as effective as treatment in the 0- to 3-h window and may be a reasonable option. Treatment risks should be weighed against possible benefits. (Class IIb; LOE B-NR)‡
	The benefit of IV alteplase between 3 and 4.5 h from symptom onset for patients with very severe stroke symptoms (NIHSS $> 25$ ) is uncertain.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Preexisting disability	Preexisting disability does not seem to independently increase the risk of sICH after IV alteplase, but it may be associated with less neurological improvement and higher mortality. Thrombolytic therapy with IV alteplase for acute stroke patients with preexisting disability (mRS score $\geq 2$ ) may be reasonable, but decisions should take into account relevant factors, including quality of life, social support, place of residence, need for a caregiver, patients' and families' preferences, and goals of care.† (Class IIb; LOE B-NR)‡
	Patients with preexisting dementia may benefit from IV alteplase. Individual considerations such as life expectancy and premorbid level of function are important to determine whether alteplase may offer a clinically meaningful benefit.† (Class IIb; LOE B-NR)‡
Early improvement	IV alteplase treatment is reasonable for patients who present with moderate to severe ischemic stroke and demonstrate early improvement but remain moderately impaired and potentially disabled in the judgment of the examiner.† (Class IIa; LOE A)‡
Seizure at onset	IV alteplase is reasonable in patients with a seizure at the time of onset of acute stroke if evidence suggests that residual impairments are secondary to stroke and not a postictal phenomenon.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
Blood glucose	Treatment with IV alteplase in patients with AIS who present with initial glucose levels $< 50$ or $> 400$ mg/dL that are subsequently normalized and who are otherwise eligible may be reasonable. (Recommendation modified from 2015 IV Alteplase to conform to text of 2015 IV Alteplase. [Class IIb; LOE C-LD]‡
Coagulopathy	The safety and efficacy of IV alteplase for acute stroke patients with a clinical history of potential bleeding diathesis or coagulopathy are unknown. IV alteplase may be considered on a case-by-case basis.† (Class IIb; LOE C-ED)‡
	IV alteplase may be reasonable in patients who have a history of warfarin use and an INR $\leq 1.7$ and/or a PT $< 15$ s.† (Class IIb; LOE B-NR)‡
Dural puncture	IV alteplase may be considered for patients who present with AIS, even in instances when they may have undergone a lumbar dural puncture in the preceding 7 d.† (Class IIb; LOE C-ED)‡
Arterial puncture	The safety and efficacy of administering IV alteplase to acute stroke patients who have had an arterial puncture of a noncompressible blood vessel in the 7 d preceding stroke symptoms are uncertain.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Recent major trauma	In AIS patients with recent major trauma (within 14 d) not involving the head, IV alteplase may be carefully considered, with the risks of bleeding from injuries related to the trauma weighed against the severity and potential disability from the ischemic stroke. (Recommendation modified from 2015 IV Alteplase to specify that it does not apply to head trauma. [Class IIb; LOE C-LD]‡
Recent major surgery	Use of IV alteplase in carefully selected patients presenting with AIS who have undergone a major surgery in the preceding 14 d may be considered, but the potential increased risk of surgical-site hemorrhage should be weighed against the anticipated benefits of reduced stroke related neurological deficits.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
GI and genitourinary bleeding	Reported literature details a low bleeding risk with IV alteplase administration in the setting of past GI/genitourinary bleeding. Administration of IV alteplase in this patient population may be reasonable.† (Class IIb; LOE C-LD)‡ (Note: Alteplase administration within 21 d of a GI bleeding event is not recommended; see Contraindications.)
Menstruation	IV alteplase is probably indicated in women who are menstruating who present with AIS and do not have a history of menorrhagia. However, women should be warned that alteplase treatment could increase the degree of menstrual flow.† (Class IIa; LOE C-ED)‡
	Because the potential benefits of IV alteplase probably outweigh the risks of serious bleeding in patients with recent or active history of menorrhagia without clinically significant anemia or hypotension, IV alteplase administration may be considered.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	When there is a history of recent or active vaginal bleeding causing clinically significant anemia, then emergency consultation with a gynecologist is probably indicated before a decision about IV alteplase is made.† (Class IIa; LOE C-ED)‡
Extracranial cervical dissections	IV alteplase in AIS known or suspected to be associated with extracranial cervical arterial dissection is reasonably safe within 4.5 h and probably recommended.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
Intracranial arterial dissection	IV alteplase usefulness and hemorrhagic risk in AIS known or suspected to be associated with intracranial arterial dissection remain unknown, uncertain, and not well established.† (Class IIb; LOE C-LD)‡

(Continued)

Table 6. Continued

Unruptured intracranial aneurysm	For patients presenting with AIS who are known to harbor a small or moderate-sized (<10 mm) unruptured and unsecured intracranial aneurysm, administration of IV alteplase is reasonable and probably recommended.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
	Usefulness and risk of IV alteplase in patients with AIS who harbor a giant unruptured and unsecured intracranial aneurysm are not well established.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Intracranial vascular malformations	For patients presenting with AIS who are known to harbor an unruptured and untreated intracranial vascular malformation the usefulness and risks of administration of IV alteplase are not well established.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	Because of the increased risk of ICH in this population of patients, IV alteplase may be considered in patients with stroke with severe neurological deficits and a high likelihood of morbidity and mortality to outweigh the anticipated risk of ICH secondary to thrombolysis.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
CMBs	In otherwise eligible patients who have previously had a small number (1–10) of CMBs demonstrated on MRI, administration of IV alteplase is reasonable. (Class IIa; Level B-NR)¶
	In otherwise eligible patients who have previously had a high burden of CMBs (>10) demonstrated on MRI, treatment with IV alteplase may be associated with an increased risk of sICH, and the benefits of treatment are uncertain. Treatment may be reasonable if there is the potential for substantial benefit. (Class IIb; Level B-NR)¶
Extra-axial intracranial neoplasms	IV alteplase treatment is probably recommended for patients with AIS who harbor an extra-axial intracranial neoplasm.† (Class IIa; LOE C-EO)‡
Acute MI	For patients presenting with concurrent AIS and acute MI, treatment with IV alteplase at the dose appropriate for cerebral ischemia, followed by percutaneous coronary angioplasty and stenting if indicated, is reasonable.† (Class IIa; LOE C-EO)‡
Recent MI	For patients presenting with AIS and a history of recent MI in the past 3 mo, treating the ischemic stroke with IV alteplase is reasonable if the recent MI was non-STEMI.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
	For patients presenting with AIS and a history of recent MI in the past 3 mo, treating the ischemic stroke with IV alteplase is reasonable if the recent MI was a STEMI involving the right or inferior myocardium.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
	For patients presenting with AIS and a history of recent MI in the past 3 mo, treating the ischemic stroke with IV alteplase may be reasonable if the recent MI was a STEMI involving the left anterior myocardium.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Other cardiac diseases	For patients with major AIS likely to produce severe disability and acute pericarditis, treatment with IV alteplase may be reasonable† (Class IIb; LOE C-EO)‡; urgent consultation with a cardiologist is recommended in this situation.
	For patients presenting with moderate AIS likely to produce mild disability and acute pericarditis, treatment with IV alteplase is of uncertain net benefit.† (Class IIb; LOE C-EO)‡
	For patients with major AIS likely to produce severe disability and known left atrial or ventricular thrombus, treatment with IV alteplase may be reasonable.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	For patients presenting with moderate AIS likely to produce mild disability and known left atrial or ventricular thrombus, treatment with IV alteplase is of uncertain net benefit.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	For patients with major AIS likely to produce severe disability and cardiac myxoma, treatment with IV alteplase may be reasonable.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	For patients presenting with major AIS likely to produce severe disability and papillary fibroelastoma, treatment with IV alteplase may be reasonable.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Procedural stroke	IV alteplase is reasonable for the treatment of AIS complications of cardiac or cerebral angiographic procedures, depending on the usual eligibility criteria.† (Class IIa; LOE A)‡
Systemic malignancy	The safety and efficacy of alteplase in patients with current malignancy are not well established.† (Class IIb; LOE C-LD)‡ Patients with systemic malignancy and reasonable (>6 mo) life expectancy may benefit from IV alteplase if other contraindications such as coagulation abnormalities, recent surgery, or systemic bleeding do not coexist.
Pregnancy	IV alteplase administration may be considered in pregnancy when the anticipated benefits of treating moderate or severe stroke outweigh the anticipated increased risks of uterine bleeding.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
	The safety and efficacy of IV alteplase in the early postpartum period (<14 d after delivery) have not been well established.† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Ophthalmological conditions	Use of IV alteplase in patients presenting with AIS who have a history of diabetic hemorrhagic retinopathy or other hemorrhagic ophthalmic conditions is reasonable to recommend, but the potential increased risk of visual loss should be weighed against the anticipated benefits of reduced stroke-related neurological deficits.† (Class IIa; LOE B-NR)¶
Sickle cell disease	IV alteplase for adults presenting with an AIS with known sickle cell disease can be beneficial. (Class IIa; LOE B-NR)¶

(Continued)

Table 6. Continued

Illicit drug use	Treating clinicians should be aware that illicit drug use may be a contributing factor to incident stroke. IV alteplase is reasonable in instances of illicit drug use–associated AIS in patients with no other exclusions.† (Class IIa; LOE C-LD)‡
Stroke mimics	The risk of symptomatic intracranial hemorrhage in the stroke mimic population is quite low; thus, starting IV alteplase is probably recommended in preference over delaying treatment to pursue additional diagnostic studies.† (Class IIa; LOE B-NR)

Clinicians should also be informed of the indications and contraindications from local regulatory agencies (for current information from the US Food and Drug Administration refer to [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/103172s5203bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103172s5203bl.pdf)).

For a detailed discussion of this topic and evidence supporting these recommendations, refer to the American Heart Association (AHA) scientific statement on the rationale for inclusion and exclusion criteria for IV alteplase in AIS.<sup>15</sup>

AC indicates anticoagulants; ACC, American College of Cardiology; AIS, acute ischemic stroke; AHA, American Heart Association; aPTT, activated partial thromboplastin time; BP, blood pressure; CMB, cerebral microbleed; CT, computed tomography; GI, gastrointestinal; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; LMWH, low-molecular-weight heparin; LOE, level of evidence; MCA, middle cerebral artery; MI, myocardial infarction; MRI, magnetic resonance imaging; mRS, modified Rankin Scale; NCCT, noncontrast computed tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OAC, oral anticoagulant; PT, prothromboplastin time; sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; and STEMI, ST-segment–elevation myocardial infarction.

\*When uncertain, the time of onset time should be considered the time when the patient was last known to be normal or at baseline neurological condition.

†Recommendation unchanged or reworded for clarity from 2015 IV Alteplase. See Table LXXIII in [online Data Supplement 1](#) for original wording.

‡LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.

§COR amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.

¶See also the text of these guidelines for additional information on these recommendations.



## Should the time window for intravenous thrombolysis be extended?

*The ESO GC decides to recommend the following revision of the Guidelines for intravenous thrombolysis after consideration of the presentations at the Karolinska Stroke Update meeting 2008, and the Consensus Statements adopted by the meeting.*

### ESO guidelines:

#### Specific treatment

#### Recommendations

- ~~Intravenous rtPA (0.9 mg/kg body weight, maximum 90 mg), with 10% of the dose given as a bolus followed by a 60-minute infusion, is recommended within 3 hours of onset of ischaemic stroke (**Class I, Level A**)~~
- Intravenous rtPA (0.9 mg/kg body weight, maximum 90 mg), with 10% of the dose given as a bolus followed by a 60-minute infusion, is recommended within 4.5 hours of onset of ischaemic stroke (**Class I, Level A**), although treatment between 3 and 4.5 h is currently not included in the European labelling.
- Second Bullet removed

#### Further bullets unchanged:

- The use of multimodal imaging criteria may be useful for patient selection for thrombolysis but is not recommended for routine clinical practice (**Class III, Level C**)
- It is recommended that blood pressures of 185/110 mmHg or higher is lowered before thrombolysis (**Class IV, GCP**)
- It is recommended that intravenous rtPA may be used in patients with seizures at stroke onset, if the neurological deficit is related to acute cerebral ischaemia (**Class IV, GCP**)
- It is recommended that intravenous rtPA may also be administered in selected patients under 18 years and over 80 years of age, although this is outside the current European labelling (**Class III, Level C**)
- Intra-arterial treatment of acute MCA occlusion within a 6-hour time window is recommended as an option (**Class II, Level B**)
- Intra-arterial thrombolysis is recommended for acute basilar occlusion in selected patients (**Class III, Level B**). Intravenous thrombolysis for basilar occlusion is an acceptable alternative even after 3 hours (**Class III, Level B**)
- It is recommended that aspirin (160–325 mg loading dose) be given within 48 hours after ischaemic stroke (**Class I, Level A**)
- It is recommended that if thrombolytic therapy is planned or given, aspirin or other antithrombotic therapy should not be initiated within 24 hours (**Class IV, GCP**)
- The use of other antiplatelet agents (single or combined) is not recommended in the setting of acute ischaemic stroke (**Class III, Level C**)
- The administration of glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors is not recommended (**Class I, Level A**)

- Early administration of unfractionated heparin, low molecular weight heparin or heparinoids is not recommended for the treatment of patients with acute ischaemic stroke (**Class I, Level A**)
- Currently, there is no recommendation to treat ischaemic stroke patients with neuroprotective substances (**Class I, Level A**)

### **Thrombolytic therapy**

*(Please note that the numbered references are in agreement with the ESO Guidelines paper for ischaemic stroke and TIA 2008. New references are indicated by the first author and year of publication. Full details are given in the reference list. The new references will be included in the next revision of the paper, planned for 2013).*

### **Intravenous tissue plasminogen activator**

Thrombolytic therapy with rtPA (0.9 mg/kg body weight, maximum dose 90 mg) given within 4.5 h after stroke onset significantly improves outcome in patients with acute ischaemic stroke [126, Hacke 2008]. By contrast, the ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) and ECASS II studies did not show statistically significant superiority of rtPA for the primary endpoints when treatment was given within 6 h [384, 385]. A pooled analysis of individual data of rtPA trials involving a total of 2,889 patients suggested a benefit up to 4.5 h, although, even within a 3-hour window, earlier treatment results in a better outcome (0–90 min: OR 2.11; 95% CI 1.33–3.55; 90–180 min: OR 1.69; 95% CI 1.09–2.62, 180–270 min: OR 1.40; 95% CI 1.05–1.85) [387]. **The recently published trial European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) has shown that intravenous alteplase administered between 3 and 4.5 hours (median 3 h 59 min) after the onset of symptoms significantly improves clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke compared to placebo [Hacke 2008]; the absolute improvement was 7.2% and the adjusted OR of favourable outcome (mRS 0–1) was 1.42, 1.02–1.98. Mortality did not differ significantly (7.7% versus 8.4%), but alteplase increased the risk of SICH (2.4% vs. 0.2%). Treatment benefit is time-dependent. The number needed to treat to get one more favourable outcome drops from two during the first 90 minutes through seven within 3 hours and towards 14 between 3 and 4.5 hours [387; Hacke et al 2008].**

**The SITS investigators compared 664 patients with ischaemic stroke treated between 3 and 4.5 hours otherwise compliant with the European summary of the product characteristics criteria with 11 865 patients treated within 3 hours [Wahlgren 2008a]. In the 3–4.5-hour cohort, treatment was started on average 55 minutes later after symptom onset. There were no significant differences between the 3–4.5-hour cohort and the 3-hour cohort for any outcome measures, confirming that alteplase remains safe when given between 3 and 4.5 hours after the onset of symptoms in ischaemic stroke patients who otherwise fulfil the European summary of product characteristics criteria [Wahlgren 2008a].**

European regulatory agencies do not advocate rtPA treatment in patients with severe stroke (NIHSS >25), extended early ischaemic changes on CT-scan, or age above 80 years (unlike the US labelling). However, the NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) Study showed that the extent of early ischaemic changes (using the ASPECT score) had no effect on treatment response within the 3-hour time window [387]. Moreover, observational studies suggest that rtPA given within 3 h of stroke onset is safe and effective in patients over 80 years of age [389–391], but more randomized data are pending.

Thrombolytic therapy appears to be safe and effective across various types of hospitals, if the diagnosis is established by a physician with stroke expertise and brain CT is assessed by an

experienced physician [393-395, Wahlgren 2008b]. Whenever possible, the risks and benefits of rtPA should be discussed with the patient and family before treatment is initiated.

Blood pressure must be below 185/110 mmHg before, and for the first 24 hours after, thrombolysis. Management of high blood pressure is required [126]. Protocol violations are associated with higher mortality rates [396, 397].

Continuous transcranial ultrasound was associated with an increased rate of early recanalisation after rtPA in a small randomized trial [398]; this effect may be facilitated by the administration of microbubbles [399]. However, a randomized clinical trial has recently been stopped for undisclosed reasons.

The use of multimodal imaging criteria may be useful for patient selection. Several large observational studies suggest improved safety and possibly improved efficacy in patients treated with i.v. rtPA beyond 3 hours based on advanced imaging findings [131, 160, 400, 401]. However, available data on mismatch, as defined by multimodal MRI or CT, are too limited to guide thrombolysis in routine practice (see also the section on imaging) [153].

Patients with seizures at stroke onset have been excluded from thrombolytic trials because of potential confusion with post-ictal Todd's phenomena. Case series have suggested that thrombolysis may be used in such patients when there is evidence for new ischaemic stroke [389].

Post hoc analyses have identified the following potential factors associated with increased risk of intracerebral bleeding complications after rtPA use [402]:

- elevated serum glucose
- history of diabetes
- baseline symptom severity
- advanced age
- increased time to treatment
- previous aspirin use
- history of congestive heart failure
- low plasminogen activator inhibitor activity
- NINDS protocol violations.

However, none of these factors reversed the overall benefit of rtPA.



## 5.1 Thrombolyse intraveineuse

### ► Indications

La thrombolyse intraveineuse (IV) par rt-PA des IC est recommandée jusqu'à 4 heures 30 (hors AMM, voir annexe 2) (accord professionnel). Elle doit être effectuée le plus tôt possible (grade A).

La thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel).

En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une UNV (accord professionnel).

Une glycémie initiale supérieure à 11 mmol/l doit conduire à réévaluer l'indication de la thrombolyse, du fait du risque hémorragique accru (grade C).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander la sonothrombolyse.

### ► Modalités de réalisation

Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire du DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'UNV (accord professionnel).

Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) (accord professionnel).

## 5.2 Thrombolyse intra-artérielle, thrombolyse combinée (intra-artérielle et intraveineuse) et revascularisation mécanique

Des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM) (accord professionnel).

## Annexe 2. Contre-indications de l'altéplase retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE®

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Comme tous les agents thrombolytiques, ACTILYSE® est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des 6 derniers mois
- diathèse hémorragique connue
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple warfarine)
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
- antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne)
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire)
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- endocardite bactérienne, péricardite
- pancréatite aiguë
- ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses
- néoplasie majorant le risque hémorragique
- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë les contre-indications complémentaires sont :

- symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 3 heures avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement
- accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par imagerie
- crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral
- signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) au scanner
- symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale
- patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
- plaquettes inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>
- pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils
- glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl.

### **Utilisation chez l'enfant, l'adolescent et le patient âgé**

ACTILYSE® n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans. »<sup>5</sup>

<sup>5</sup> La plupart des patients inclus dans les essais contrôlés randomisés étaient âgés de 18 à 80 ans.

Annexe 6 : Recommandations de l'ASA pour la réalisation de la thrombectomie mécanique (source : Powers et al, Stroke, 2018)

### 3.7. Mechanical Thrombectomy

3.7. Mechanical Thrombectomy	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<b>1. Patients eligible for IV alteplase should receive IV alteplase even if EVTs are being considered.</b>	I	A	Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. See Table LXXXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> for original wording.
<b>2. In patients under consideration for mechanical thrombectomy, observation after IV alteplase to assess for clinical response should not be performed.</b>	III: Harm	B-R	Recommendation revised from 2015 Endovascular.
<p>In pooled patient-level data from 5 trials (HERMES [Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials], which included the 5 trials MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND-IA), the odds of better disability outcomes at 90 days (mRS scale distribution) with the mechanical thrombectomy group declined with longer time from symptom onset to expected arterial puncture: common odds ratio (cOR) at 3 hours, 2.79 (95% CI, 1.96–3.98), absolute risk difference (ARD) for lower disability scores, 39.2%; cOR at 6 hours, 1.98 (95% CI, 1.30–3.00), ARD, 30.2%; and cOR at 8 hours, 1.57 (95% CI, 0.86–2.88), ARD, 15.7%, retaining statistical significance through 7 hours 18 minutes.<sup>32</sup> Among 390 patients who achieved substantial reperfusion with endovascular thrombectomy, each 1-hour delay to reperfusion was associated with a less favorable degree of disability (cOR, 0.84; 95% CI, 0.76–0.93; ARD, –6.7%) and less functional independence (OR, 0.81; 95% CI, 0.71–0.92; ARD, –5.2%; 95% CI, –8.3 to –2.1) but no change in mortality (OR, 1.12; 95% CI, 0.93–1.34; ARD, 1.5%; 95% CI, –0.9 to 4.2).<sup>32</sup> These data do not directly address the question of whether patients should be observed after IV alteplase to assess for clinical response before pursuing mechanical thrombectomy. However, one can infer that because disability outcomes at 90 days were directly associated with time from symptom onset to arterial puncture, any cause for delay to mechanical thrombectomy, including observing for a clinical response after IV alteplase, should be avoided. Therefore, the recommendation is slightly modified from the 2015 Endovascular Update.</p>			See Tables XXIII and XLI in <a href="#">online Data Supplement 1</a> .

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<p><b>3. Patients should receive mechanical thrombectomy with a stent retriever if they meet all the following criteria: (1) prestroke mRS score of 0 to 1; (2) causative occlusion of the internal carotid artery or MCA segment 1 (M1); (3) age <math>\geq</math>18 years; (4) NIHSS score of <math>\geq</math>6; (5) ASPECTS of <math>\geq</math>6; and (6) treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset.</b></p>	I	A	<p>Recommendation revised from 2015 Endovascular.</p>
<p>Results from 6 recent randomized trials of mechanical thrombectomy using predominantly stent retriever devices (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, THRACE) support Class I, LOE A recommendations for a defined group of patients as described in the 2015 guidelines.<sup>172–187</sup> A pooled, patient-level analysis from 5 of these studies reported by the HERMES collaboration showed treatment effect in the subgroup of 188 patients not treated with IV alteplase (cOR, 2.43; 95% CI, 1.30–4.55); therefore, pretreatment with IV alteplase has been removed from the prior recommendation. The HERMES pooled patient-level data also showed that mechanical thrombectomy had a favorable effect over standard care in patients <math>\geq</math>80 years old (cOR, 3.68; 95% CI, 1.95–6.92).<sup>172</sup> In patient-level data pooled from trials in which the Solitaire was the only or the predominant device used, a prespecified meta-analysis (SEER Collaboration [Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy—Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials]: SWIFT PRIME, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT) showed that mechanical thrombectomy had a favorable effect over standard care in patients <math>\geq</math>80 years old (3.46; 95% CI, 1.58–7.60).<sup>173</sup> In a meta-analysis of 5 RCTs (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT), there was favorable effect with mechanical thrombectomy over standard care without heterogeneity of effect across patient age subgroups (for patient age &lt;70 and <math>\geq</math>70 years: OR, 2.41; 95% CI, 1.51–3.84; and OR, 2.26; 95% CI, 1.20–4.26, respectively).<sup>174</sup> However, the number of patients in these trials who were <math>\geq</math>90 years of age was very small, and the benefit of mechanical thrombectomy over standard care in patients <math>\geq</math>90 years of age is not clear. As with any treatment decision in an elderly patient, consideration of comorbidities and risks should factor into the decision making for mechanical thrombectomy.</p>			<p>See Tables XXIII and XLI in <a href="#">online Data Supplement 1</a>.</p>
<p><b>4. Although the benefits are uncertain, the use of mechanical thrombectomy with stent retrievers may be reasonable for carefully selected patients with AIS in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have causative occlusion of the MCA segment 2 (M2) or MCA segment 3 (M3) portion of the MCAs.</b></p>	IIb	B-R	<p>Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. Class unchanged. LOE revised.</p> <p>See Table LXXXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> for original wording.</p>
<p>In pooled patient-level data from 5 trials (HERMES, which included the 5 trials MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND-IA), the direction of treatment effect for mechanical thrombectomy over standard care was favorable in M2 occlusions, but the adjusted common OR was not significant (1.28; 95% CI, 0.51–3.21).<sup>172</sup> In patient-level data pooled from trials in which the Solitaire was the only or the predominant device used, a prespecified meta-analysis (SEER Collaboration: SWIFT PRIME, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT) showed that the direction of treatment effect was favorable for mechanical thrombectomy over standard care in M2 occlusions, but the OR and 95% CI were not significant.<sup>173</sup> In an analysis of pooled data from SWIFT (Solitaire With the Intention for Thrombectomy), STAR (Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization), DEFUSE 2, and IMS III, among patients with M2 occlusions, reperfusion was associated with excellent functional outcomes (mRS score 0–1; OR, 2.2; 95% CI, 1.0–4.7).<sup>175</sup> Therefore, the recommendation for mechanical thrombectomy for M2/M3 occlusions does not change substantively from the 2015 AHA/American Stroke Association focused update.</p>			<p>See Tables XXIII and XLI in <a href="#">online Data Supplement 1</a>.</p>
<p><b>5. Although the benefits are uncertain, the use of mechanical thrombectomy with stent retrievers may be reasonable for carefully selected patients with AIS in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have causative occlusion of the anterior cerebral arteries, vertebral arteries, basilar artery, or posterior cerebral arteries.</b></p>	IIb	C-EO	<p>Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.</p> <p>See Table LXXXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> for original wording.</p>
<p><b>6. Although its benefits are uncertain, the use of mechanical thrombectomy with stent retrievers may be reasonable for patients with AIS in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset and who have prestroke mRS score <math>&gt;</math>1, ASPECTS <math>&lt;</math>6, or NIHSS score <math>&lt;</math>6, and causative occlusion of the internal carotid artery (ICA) or proximal MCA (M1). Additional randomized trial data are needed.</b></p>	IIb	B-R	<p>Recommendation unchanged from 2015 Endovascular.</p>

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<b>7. In selected patients with AIS within 6 to 16 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended.</b>	I	A	New recommendation.
<b>8. In selected patients with AIS within 16 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable.</b>	Ila	B-R	New recommendation.
<p>The DAWN trial used clinical imaging mismatch (a combination of NIHSS score and imaging findings on CTP or DW-MRI) as eligibility criteria to select patients with large anterior circulation vessel occlusion for treatment with mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours from last known normal. This trial demonstrated an overall benefit in function outcome at 90 days in the treatment group (mRS score 0–2, 49% versus 13%; adjusted difference, 33%; 95% CI, 21–44; posterior probability of superiority &gt;0.999).<sup>108</sup> In DAWN, there were few strokes with witnessed onset (12%). The DEFUSE 3 trial used perfusion-core mismatch and maximum core size as imaging criteria to select patients with large anterior circulation occlusion 6 to 16 hours from last seen well for mechanical thrombectomy. This trial showed a benefit in functional outcome at 90 days in the treated group (mRS score 0–2, 44.6% versus 16.7%; RR, 2.67; 95% CI, 1.60–4.48; <math>P &lt; 0.0001</math>).<sup>109</sup> Benefit was independently demonstrated for the subgroup of patients who met DAWN eligibility criteria and for the subgroup who did not. DAWN and DEFUSE 3 are the only RCTs showing benefit of mechanical thrombectomy &gt;6 hours from onset. Therefore, only the eligibility criteria from one or the other of these trials should be used for patient selection. Although future RCTs may demonstrate that additional eligibility criteria can be used to select patients who benefit from mechanical thrombectomy, at this time, the DAWN or DEFUSE-3 eligibility should be strictly adhered to in clinical practice.</p>			See Table XXIII in online Data Supplement 1.
<b>9. The technical goal of the thrombectomy procedure should be reperfusion to a modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) 2b/3 angiographic result to maximize the probability of a good functional clinical outcome.</b>	I	A	Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.
<p>Mechanical thrombectomy aims to achieve reperfusion, not simply recanalization. A variety of reperfusion scores exist, but the mTICI score is the current assessment tool of choice, with proven value in predicting clinical outcomes.<sup>176,177</sup> All recent endovascular trials used the mTICI 2b/3 threshold for adequate reperfusion, with high rates achieved. In HERMES, 402 of 570 patients (71%) were successfully reperfused to mTICI 2b/3.<sup>177</sup> Earlier trials with less efficient devices showed lower recanalization rates, 1 factor in their inability to demonstrate benefit from the procedure (IMS III, 41%; MR RESCUE, 25%). The additional benefit of pursuing mTICI of 3 rather than 2b deserves further investigation.</p>			
<b>10. As with IV alteplase, reduced time from symptom onset to reperfusion with endovascular therapies is highly associated with better clinical outcomes. To ensure benefit, reperfusion to TICI grade 2b/3 should be achieved as early as possible within the therapeutic window.</b>	I	B-R	Recommendation revised from 2015 Endovascular.
<p>In pooled patient-level data from 5 trials (HERMES, which included the 5 trials MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND-IA), the odds of better disability outcomes at 90 days (mRS scale distribution) with the mechanical thrombectomy group declined with longer time from symptom onset to expected arterial puncture: cOR at 3 hours, 2.79 (95% CI, 1.96–3.98), ARD for lower disability scores, 39.2%; cOR at 6 hours, 1.98 (95% CI, 1.30–3.00), ARD, 30.2%; cOR at 8 hours, 1.57 (95% CI, 0.86–2.88), and ARD, 15.7%, retaining statistical significance through 7 hours 18 minutes.<sup>32</sup> Among 390 patients who achieved substantial reperfusion with endovascular thrombectomy, each 1-hour delay to reperfusion was associated with a less favorable degree of disability (cOR, 0.84; 95% CI, 0.76–0.93; ARD, –6.7%) and less functional independence (OR, 0.81; 95% CI, 0.71–0.92; ARD, –5.2%; 95% CI, –8.3 to –2.1).<sup>32</sup> In the DAWN trial, the likelihood of achieving an mRS score of 0 to 2 at 90 days in the mechanical thrombectomy group declined with time since last known normal.<sup>108</sup> Therefore, reduced time from symptom onset to reperfusion with endovascular therapies is highly associated with better clinical outcomes. A variety of reperfusion scores exist, but the mTICI score is the current assessment tool of choice, with proven value in predicting clinical outcomes.<sup>129,130</sup> All recent endovascular trials used the mTICI 2b/3 threshold for adequate reperfusion, with high rates achieved. In HERMES, 402 of 570 patients (71%) were successfully reperfused to TICI 2b/3.<sup>177</sup> Earlier trials with less efficient devices showed lower recanalization rates, 1 factor in their inability to demonstrate benefit from the procedure (IMS III, 41%; MR RESCUE, 25%).</p>			See Tables XXIII and XLI in online Data Supplement 1.
<b>11. Use of stent retrievers is indicated in preference to the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) device.</b>	I	A	Recommendation unchanged from 2015 Endovascular.

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<p><b>12. The use of mechanical thrombectomy devices other than stent retrievers as first-line devices for mechanical thrombectomy may be reasonable in some circumstances, but stent retrievers remain the first choice.</b></p>	IIB	B-R	<p>Recommendation revised from 2015 Endovascular.</p>
<p>The ASTER trial (Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization) compared the contact aspiration technique and the standard stent retriever technique as first-line EVT for successful revascularization within 6 hours among patients with acute anterior circulation ischemic stroke and LVO. The proportion of patients with successful revascularization at the end of all interventions was 85.4% (n=164) in the contact aspiration group versus 83.1% (n=157) in the stent retriever group (OR, 1.20; 95% CI, 0.68–2.10; P=0.53; difference, 2.4%; 95% CI, –5.4 to 9.7%). The secondary clinical end point of mRS score of 0 to 2 at 90 days was achieved by 82 of 181 (45.3%) in the contact aspiration group versus 91 of 182 (50.0%) in the stent retriever group (OR, 0.83; 95% CI, 0.54–1.26; P=0.38). The primary end point in ASTER was technical (successful revascularization after all interventions), and the trial was not powered to detect a smaller yet potentially clinically important difference between groups. Given its superiority design to detect a 15% difference in the primary end point, this trial was not designed to establish noninferiority.<sup>178</sup></p>			<p>See Table XXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a>.</p>
<p><b>13. The use of a proximal balloon guide catheter or a large-bore distal-access catheter, rather than a cervical guide catheter alone, in conjunction with stent retrievers may be beneficial. Future studies should examine which systems provide the highest recanalization rates with the lowest risk for nontarget embolization.</b></p>	IIa	C-LD	<p>Recommendation and Class unchanged from 2015 Endovascular. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.</p>
<p><b>14. Use of salvage technical adjuncts including intra-arterial thrombolysis may be reasonable to achieve mTICI 2b/3 angiographic results.</b></p>	IIB	C-LD	<p>Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. Class unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System. See Table LXXXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> for original wording.</p>
<p>Intra-arterial lytic therapy played a limited role in the recent endovascular trials but was used as rescue therapy, not initial treatment. In MR CLEAN, the EVT method was at the discretion of operator, with 40 of 233 treated with alternative stent retrievers to Trevo and Solitaire or intra-arterial alteplase. Details are not available, but no patients were treated with intra-arterial alteplase alone. Twenty-four of 233 (10.3%) had treatment with a second modality. Treatment method had no impact on outcomes in this trial.<sup>179</sup> In THRACE, an intra-arterial lytic was used to a maximum dose of 0.3 mg/kg and allowed to establish goal reperfusion, only after mechanical thrombectomy was attempted. A mean dose of 8.8 mg was administered in 15 of 141 patients receiving mechanical thrombectomy (11%). There was no effect on outcomes compared with mechanical thrombectomy alone.</p>			
<p><b>15. EVT of tandem occlusions (both extracranial and intracranial occlusions) at the time of thrombectomy may be reasonable.</b></p>	IIB	B-R	<p>Recommendation revised from 2015 Endovascular.</p>
<p>Tandem occlusions were considered in recent endovascular trials that showed benefit of mechanical thrombectomy over medical management alone. In the HERMES meta-analysis, 122 of 1254 tandem occlusions (RR, 1.81; 95% CI, 0.96–3.4) and 1132 of 1254 nontandem occlusions (RR, 1.71; 95% CI, 1.40–2.09) were reported compared with medical management.<sup>172</sup> In THRACE, 24 of 196 tandem occlusions (RR, 1.82; 95% CI, 0.55–6.07) and 172 of 196 nontandem occlusions (RR, 1.34; 95% CI, 0.87–2.07) were treated compared with IV alteplase alone.<sup>180</sup> In HERMES, there is heterogeneity of treatment methods directed to the proximal extracranial carotid occlusion (no revascularization of the proximal lesion versus angioplasty versus stenting). Multiple retrospective reports detail the technical success of EVT for tandem occlusions but do not provide specifics on comparative approaches. No conclusions about the optimum treatment approach for patients with tandem occlusions are therefore possible.</p>			<p>See Tables XXIII and XLI in <a href="#">online Data Supplement 1</a>.</p>
<p><b>16. It is reasonable to select an anesthetic technique during endovascular therapy for AIS on the basis of individualized assessment of patient risk factors, technical performance of the procedure, and other clinical characteristics. Further randomized trial data are needed.</b></p>	IIa	B-R	<p>Recommendation revised from 2015 Endovascular.</p>
<p>Conscious sedation (CS) was widely used in the recent endovascular trials (90.9% of ESCAPE, 63% of SWIFT PRIME) with no clear positive or negative impact on outcome. In MR CLEAN, post hoc analysis showed a 51% (95% CI, 31–86) decrease in treatment effect of general anesthesia (GA) compared with CS.<sup>180</sup> In THRACE, 51 of 67 patients receiving GA and 43 of 69 patients receiving CS achieved TICI 2b/3 (P=0.059) with no impact on outcome.<sup>180</sup> Thirty-five of 67 patients with GA and 36 of 74 with CS had mRS scores of 0 to 2 at 90 days. Although several retrospective studies suggest that GA produces worsening of functional outcomes, there are limited prospective randomized data. Two small (&lt;150 participants) single-center RCTs have compared GA with CS. Both failed to show superiority of either treatment for the primary clinical end point.<sup>181,182</sup> Until further data are available, either method of procedural sedation is reasonable.</p>			<p>See Tables XLII and XLIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a>.</p>

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
17. In patients who undergo mechanical thrombectomy, it is reasonable to maintain the BP $\leq$ 180/105 mmHg during and for 24 hours after the procedure.	IIa	B-NR	New recommendation.
18. In patients who undergo mechanical thrombectomy with successful reperfusion, it might be reasonable to maintain BP at a level $<$ 180/105 mmHg.	IIb	B-NR	New recommendation.
<p>There are very limited data to guide BP therapy during and after the procedure in patients who undergo mechanical thrombectomy. RCT data on optimal BP management approaches in this setting are not available. The vast majority of patients enrolled in under 6-hour RCTs received IV alteplase and the trial protocols stipulated management according to local guidelines with BP <math>\leq</math>80/105 during and for 24 hours after the procedure for these participants. Two trial protocols provided additional recommendations. The ESCAPE protocol states that systolic BP <math>\geq</math>150 mmHg is probably useful in promoting and keeping collateral flow adequate while the artery remains occluded and that controlling BP once reperfusion has been achieved and aiming for a normal BP for that individual is sensible. Labetalol or an IV <math>\beta</math>-blocker such as metoprolol in low doses is recommended.<sup>104</sup> The DAWN protocol recommends maintaining systolic BP <math>&lt;</math>140 mmHg in the first 24 hours in subjects who are reperfused after mechanical thrombectomy (defined as achieving more than two thirds MCA territory reperfusion).<sup>103</sup></p>			See Table XXIII in <a href="#">online Data Supplement 1</a> .



**Conclusions sur les conditions de réalisation de la TM**

Les conditions de réalisation ont été en partie abordées dans le 1<sup>er</sup> volet sur l'efficacité et la sécurité de la TM. Les recommandations analysées dans le cadre de ce travail d'évaluation portant sur la dimension organisationnelle permettent de décrire le plateau technique pour la réalisation de la TM, les capacités d'imagerie neurologique diagnostique requises et l'organisation d'un centre réalisant la TM. Elles sont établies sur la base des meilleures preuves actuellement disponibles et sur les avis des experts consultés. En règle générale, ces recommandations sont convergentes et préconisent les éléments suivants.

**Décision thérapeutique**

- Rappel : la TM est indiquée soit d'emblée, en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours (après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV), dans un délai de six heures après le début des symptômes des patients ayant un AVCi aigu, en rapport avec une OGTA de la circulation antérieure visible à l'imagerie.
- Compte tenu des résultats des études contrôlées randomisées (ECR) récentes DAWN (27) et DEFUSE-3 (28), deux extensions d'indication peuvent être proposées :
  - ainsi, une TM peut être préconisée chez les patients sélectionnés victimes d'AVCi dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui présentent les critères d'éligibilité des études DAWN ou DEFUSE-3 ;
  - la TM peut être également préconisée chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'étude DAWN.
- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention (angioscanner ou angiographie par résonance magnétique) avant d'envisager la phase thérapeutique par TM.
- La décision d'entreprendre une TM doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins un neurologue et/ou un médecin compétent en pathologies neurovasculaires d'une unité neurovasculaire sur site et un médecin qualifié pour la réalisation de la TM.
- Le choix de la technique d'anesthésie est décidé conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel ou le médecin qualifié pour la réalisation de la TM. Ce choix est fait sur la base d'une évaluation individualisée des caractéristiques cliniques du patient et de ses facteurs de risque, ainsi que sur les performances techniques de la procédure. L'objectif est de réaliser la TM dans les meilleures conditions pour le patient sans réduire le délai de mise en route de la TM.

#### **Unité de neuroradiologie diagnostique**

Afin de pouvoir poser l'indication de TM, les établissements doivent disposer des capacités et des équipements en imagerie diagnostiques suivantes :

- disponibilité 24h/24 et 7j/7 de la tomodensitométrie (perfusion et angioscanographie), de l'IRM (IRM cérébrale et angiographie par résonance magnétique) ;
- les organisations doivent permettre que les examens d'imagerie cérébrale puissent être réalisés le plus rapidement possible suivant l'arrivée dans le service d'urgence chez au moins 50 % des patients pouvant être candidats à la thrombolyse intraveineuse et/ou à la TM ;
- la possibilité d'effectuer l'imagerie des artères carotides extracrâniennes et vertébrales, en plus de la circulation intracrânienne, afin d'évaluer l'éligibilité du patient à la procédure endovasculaire.

#### **Centre de TM**

Le plateau technique pour réaliser la TM comprend :

- une salle d'angiographie interventionnelle constituée d'un plateau flottant avec un arceau dédié permettant des acquisitions rotationnelles en 3D ;
- cette salle d'angiographie interventionnelle doit permettre la réalisation d'une anesthésie générale dans des conditions aseptiques identiques à celles d'un bloc opératoire ;
- des mesures relatives à la radioprotection doivent être mises en place, conformément aux réglementations actuellement en vigueur.

### **Articulation entre réalisation de la TM et UNV**

Le geste de TM doit pleinement s'intégrer dans la filière neurovasculaire reposant sur l'imagerie diagnostique et l'avis neurologique. Ceci implique d'une part, que tous les patients candidats à la TM doivent être préalablement admis en UNV, et d'autre part, que la réalisation de la TM ne peut s'envisager que dans un établissement de santé disposant d'une UNV labélisée, conformément aux critères définis de la réglementation en vigueur (*cf.* chapitre 1.2.2).

Ces établissements de santé doivent disposer des éléments suivants :

- une équipe de neurologie vasculaire disponible 24h/24 et 7j/7 rattachée à une UNV, présente physiquement sur site ou accessible par télé-médecine ;
- des opérateurs de TM 24h/24 et 7j/7 ;
- une équipe de radiologues disponibles 24h/24, présente sur site ou par télé-médecine et des équipements en imagerie avancés (*cf.* paragraphe « capacité d'imagerie diagnostique ») ;
- une prise en charge par la neurochirurgie disponible 24h/24 et 7j/7 sur site ou en convention avec un autre établissement autorisé pour cette activité ;
- une USINV disponible 24h/24 et 7j/7 ;
- trois opérateurs de TM (formés pour la prise en charge de la TM dans le cadre d'un centre de TM ou de NRI) ;
- des protocoles standardisés de prise en charge des patients dès leur arrivée dans l'établissement ;
- la gestion postopératoire experte des patients victimes d'AVCi en rapport avec une OGTA.

Par ailleurs, ces établissements de santé doivent également :

- disposer de procédures de radioprotection des patients et des opérateurs ;
- disposer de protocole de transfert inter-établissement (avec les autres UNV) en accord avec l'organisation régionale définie par l'ARS ;
- participer au registre de pratique mis en place par les professionnels de santé, conformément aux préconisations de la HAS ;
- renseigner les indicateurs HAS pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins sur la prise en charge initiale de l'AVC.

### 9.1.1 Décision thérapeutique

- Rappel : la TM est indiquée soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours (après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV), dans un délai de six heures après le début des symptômes des patients ayant un AVCi aigu, en rapport avec une OGTA de la circulation antérieure visible à l'imagerie.
- Compte tenu des résultats des études contrôlées randomisées (ECR) récentes DAWN (13) et DEFUSE-3 (14), deux extensions d'indication peuvent être proposées :
  - ainsi, une TM peut être préconisée chez les patients sélectionnés victimes d'AVCi dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui présentent les critères d'éligibilité des études DAWN ou DEFUSE-3 ;
  - la TM peut être également préconisée chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'étude DAWN.
- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention (angioscanner ou angiographie par résonance magnétique) avant d'envisager la phase thérapeutique par TM.
- La décision d'entreprendre une TM doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins un neurologue et/ou un médecin compétent en pathologies neurovasculaires d'une unité neurovasculaire sur site et un médecin qualifié pour la réalisation de la TM.
- Le choix de la technique d'anesthésie est décidé conjointement par l'anesthésiste et le neuro-radiologue interventionnel ou le médecin qualifié pour la réalisation de la TM. Ce choix est fait sur la base d'une évaluation individualisée des caractéristiques cliniques du patient et de ses facteurs de risque ainsi que sur les performances techniques de la procédure. L'objectif est de réaliser la TM dans les meilleures conditions pour le patient sans réduire le délai de mise en route de la TM.

**IDENTIFICATION DU CENTRE :**

Centre UNV :

N° de dossier :

① Lyon

③ Valence

⑤ Vienne

② Bourg-en-Bresse

④ Villefranche-sur-Saône

⑥ Montélimar

**IDENTIFICATION DU PATIENT :**

Nom |\_\_|\_\_|

Prénom |\_\_|

Age |\_\_|\_\_|

Sexe :  M  F

Commune de survenue de l'AVC : ..... Département : |\_\_|\_\_|

Distance lieu de survenue AVC → UNV : |\_\_|\_\_| km

**DU SYMPTOME A L'APPEL :**

Date et heure du début de la symptomatologie : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

 Heure non connueSi heure non connue, spécifier :  AVC du réveil

Dernière date et heure auxquelles le patient a été vu sans déficit : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

Régulation par le 15 / 18  Oui  Non**LE TRANSPORT :**Moyen de transport :  Ambulance  Pompiers  SMUR  Famille  AVC intra hospitalier1<sup>er</sup> contact médical (1<sup>er</sup> médecin, ayant suspecté le diagnostic et ayant bien orienté le patient, régulateur ou urgentiste le plus souvent) :

Le |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

**L'ADMISSION :**

Admission au CH avec UNV : le |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

Service d'admission (CH avec UNV) :  UNV  Imagerie  Urgences  salle NRI  AutreVenant d'un transfert secondaire ?  Non  Oui Nom de l'établissement : .....

Admission (avant transfert) : le |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

Appel au neurologue de garde de l'UNV : le |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

Provenance de l'appel :  Régulation  SMUR  Urgences  Télémédecine  Imagerie  Autre**CONSTANTES À L'ADMISSION :**

Pression Artérielle : PAS / PAD |\_\_|\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_| mm Hg

HbA1c : ..... %

Glycémie capillaire : |\_\_|\_\_|,|\_\_|\_\_| mmol/L

LDL cholestérol : ..... g/L

**FACTEURS DE RISQUES CONNUS – COMORBIDITES (à l'admission) :** HTA Obésité Éthylisme Tabac FA connue  FA découverte Antécédent vasculaire personnel Dyslipidémie Toxicomanie cannabis Héritéité Diabète Toxicomanie autre Aucun FR**SCORE NIHSS :**

J0 : |\_\_|\_\_| Date et heure du score : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

J1 : |\_\_|\_\_|

J7 : |\_\_|\_\_|

Sortie : |\_\_|\_\_|

**IMAGERIE J0 :**

Scanner : sans injection

 Oui  Non

IRM : diffusion

 Oui  Non

angioscanner

 Oui  Non

ARM

 Oui  Non

perfusion

 Oui  Non

perfusion

 Oui  Non

Date et heure de la première imagerie cérébrale : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| h |\_\_|\_\_| min

**LOCALISATION DE L'OCCLUSION :** ACIOcclusion en T ?  Non  Oui Tronc basilaire M1 ACP M2, M3 Pas d'occlusion visible ACA Non évaluée Artère vertébrale

Score ASPECT : |\_\_|\_\_|

Arrivée à l'USINV : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_| h |\_|\_| min

**DECISION THERAPEUTIQUE :**

Fenêtre thérapeutique :

< 3 h       entre 3 h et 4 h 30       après 4 h 30       Thrombolyse sur flair négatif

→ Thrombolyse :  IV       IA       IV + IA

Date et heure de la thrombolyse : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

Thrombolyse hors AMM ?  Oui       Non

- Age > 80 ans :  Oui       Non

- Patient sous AVK :  Oui       Non

Si oui, valeur de l'INR = .....

- Patient sous AOD :  Oui       Non

- TA > 185/110 mm Hg :  Oui       Non

Décision d'orientation en NRI ?

Oui       Non

→ Procédure intraartérielle :  Oui       Non

Entrée en salle : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

Ponction : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

Contact thrombus : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

Recanalisation :  Oui       Non       Recanalisé à l'arrivée

Si oui : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

Thrombectomie :  Oui       Non

Retransfert (si adressé par autre CH) : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

TICI :  0-1       2A

2B       3

→ Craniectomie :  Oui       Non

Si oui : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| à |\_|\_|\_| h |\_|\_|\_| min

**COMPLICATIONS :**

Transformation hémorragique selon ECASS ? (Sur l'imagerie de contrôle réalisée entre 24 et 36 heures après l'AVC)

0       HI1       HI2       PH1       PH2 ( intra-infarctus  extra-infarctus)

Infarctus malin  Oui       Non

Hémorragie symptomatique (≥ 4 points NIHSS ou + 1 point LOC 1a)  Oui       Non

Hémorragie systémique  Mineure       Majeure       Non

Angio-oedème de la face  Oui       Non

Détérioration neurologique en cours d'hospitalisation  Oui       Non

Si oui date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fin d'hospitalisation le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Destination :  transfert autre CH       SSR       EHPAD       RAD       Décès       Autre / inconnu

**SCORES :**

Avant AVC :

Échelle de Rankin modifiée (0 - 6) : |\_|\_|

A 3 mois : le |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Échelle de Rankin modifiée (0 - 6) |\_|\_|

Index de Barthel (0 - 100) |\_|\_|\_|\_|\_|

NIHSS (0-42) |\_|\_|\_|

Perdu de vue

Décès dans les 3 mois :  Oui       Non

Si oui, date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

En rapport avec l'AVC  Oui       Non       Inconnu

**ETIOLOGIE :**

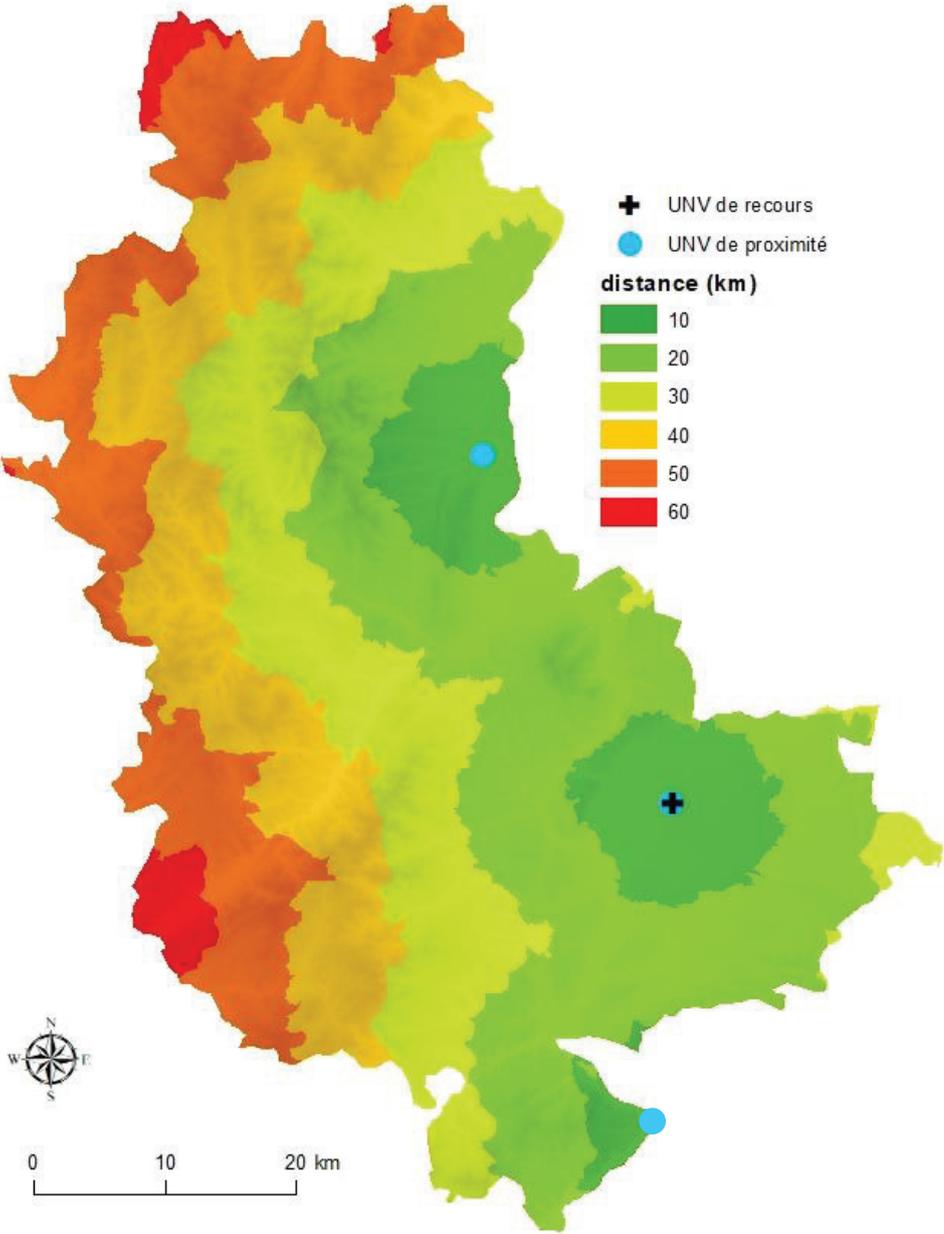
Cardio-embolique       Dissection       Cryptogénique       Autre

Athéro-thrombotique       Lacune       Stroke mimic

Commentaire libre : .....

Saisi       Vérifié  
Réservé à RESUVal

Annexe 9 : Distances d'accès de la population aux UNV du Rhône (source : IGN, ARS ; d'après J. Freyssenge, 2019)





Annexe 10 : Feuillelet du CRF de la cohorte STROKE 69 portant sur les données d'identification du patient

Initiales patient : |\_|\_|

N°patient : |\_|\_|\_|\_|

N°centre : |\_|\_|

IDENTIFICATION
----------------

Nom patronymique (de naissance) : .....

Nom marital : .....

Prénom : .....

Date de naissance : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| Sexe : F  M

Commune de naissance : .....

Adresse de résidence : .....

|\_|\_|\_|\_| .....

Téléphone : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|

Niveau d'étude :

- Sans diplôme
- Cap / Bep
- Bac à Bac +2
- Bac +3 à Bac +4
- Bac +5 et plus
- DM

Coordonnées d'un proche :

Nom : .....

Lien de parenté : .....

Téléphone : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|

En activité professionnelle	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Retraité	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Sans profession	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Adresse de survenue des symptômes :

Adresse de résidence : Oui  Non

Si non : .....

|\_|\_|\_|\_| .....



# Table des matières

Remerciements .....	5
Résumé .....	7
Abstract .....	9
Liste des abréviations .....	15
Introduction générale.....	19
Cadre thématique.....	19
Objectifs, partenariats et structuration de la thèse .....	21
Partie 1. L'accident vasculaire cérébral : une pathologie à fort enjeu de santé publique .....	25
Chapitre 1. La géographie de la santé appliquée à l'épidémiologie : prise en compte des déterminants de la santé d'un espace donné .....	27
1. L'épidémiologie : préalable indispensable de Santé publique .....	27
1.1. Une brève histoire de l'épidémiologie .....	27
1.2. Une approche populationnelle .....	30
1.2.1. Description .....	30
1.2.2. Conditions d'application des études épidémiologiques .....	32
2. La géographie de la santé .....	34
2.1. Le développement de la géographie de la santé au cours de l'histoire .....	35
2.1.1. L'influence du milieu identifiée dès l'Antiquité .....	35
2.1.2. XIX <sup>ème</sup> et XX <sup>ème</sup> siècle : développement de la cartographie médicale .....	37
2.1.3. L'époque contemporaine : tournant pour la géographie de la santé.....	43
2.2. Séparer les pathologies .....	44
2.2.1. Une première forme d'analyse spatiale.....	44
2.2.2. Les morphologies hospitalières, focus sur l'Hôpital Edouard Herriot .....	46
2.3. L'intérêt pour une approche « centrée territoire » .....	48

2.3.1.	Le territoire pris en compte : analyse globale des dimensions de la santé .	48
2.3.2.	Complémentarité avec l'épidémiologie .....	50
Chapitre 2. L'Accident vasculaire cérébral : une pathologie impactante à l'échelle individuelle et territoriale.....		
		53
1.	Qu'est-ce qu'un AVC ? .....	53
1.1.	Définition « générale » de l'AVC .....	53
1.2.	Facteurs de risques.....	54
1.2.1.	Modifiables.....	54
1.2.2.	Non modifiables .....	61
1.3.	Physiopathologie et présentation clinique .....	64
1.3.1.	Etiologie.....	64
1.3.1.1.	Infarctus Cérébral .....	64
1.3.1.2.	Hémorragie Intracérébrale.....	66
1.3.1.3.	Accident Ischémique Transitoire .....	67
1.3.2.	Symptômes.....	68
1.4.	Un poids économique important : dépense majeure de santé .....	72
2.	Epidémiologie de l'AVC : un phénomène de grande échelle .....	75
2.1.	Epidémiologie internationale : des inégalités spatiales liées au niveau de développement ? .....	75
2.2.	Epidémiologie nationale.....	81
2.2.1.	Des répartitions territoriales et démographiques inégales .....	81
2.2.2.	Recensement des cohortes et registres existants en France.....	84
2.3.	Une stratégie nationale de santé : le plan quadriennal AVC .....	85
3.	La prise en charge de l'AVC en France.....	87
3.1.	Approche globale .....	87
3.1.1.	Prévention .....	87

3.1.2.	Phase aiguë.....	90
3.1.3.	Phase chronique : réadaptation, rééducation, retour à domicile .....	92
3.2.	Le parcours de prise en charge à la phase aigue .....	93
3.2.1.	Phase pré-diagnostic et traitement : « time is brain ».....	93
3.2.1.1.	Appel au 15.....	93
3.2.1.1.1.	Personnel formé pour interpréter les symptômes cliniques : la régulation	94
3.2.1.1.2.	Une stratégie : envoyer les moyens le plus vite possible.....	102
3.2.1.1.3.	Répartition des SAMU et SMUR en France .....	103
3.2.1.2.	Mode de transport .....	104
3.2.2.	La prise en charge thérapeutique : traiter pour réduire les séquelles .....	105
3.2.2.1.	Thrombolyse intraveineuse.....	106
3.2.2.1.1.	Principe.....	106
3.2.2.1.2.	Evolution des fenêtres thérapeutiques.....	109
3.2.2.1.3.	Recommandations.....	110
3.2.2.2.	Thrombectomie mécanique .....	113
3.2.2.2.1.	Principe.....	113
3.2.2.2.2.	Evolution des fenêtres thérapeutiques.....	115
3.2.2.2.3.	Recommandations (ASA, HAS) .....	116
3.2.2.3.	Les structures de prise en charge.....	117
3.2.2.3.1.	Les Services d’Urgence : porte d’entrée de l’hôpital et de prise en charge majoritaire des AVC.....	117
3.2.2.3.1.1.	Un miroir de notre système de santé.....	117
3.2.2.3.1.2.	Répartition des services d’urgence .....	119
3.2.2.3.1.3.	Les urgences : premier recours pour les AVC.....	121

3.2.2.3.2.	Unités neurovasculaires et Neuroradiologie Interventionnelle : des structures dédiées à l'AVC.....	124
3.2.2.3.2.1.	Description, objectifs et répartition spatiale .....	124
3.2.2.3.2.2.	Impacts du plan AVC.....	126
4.	La prise en charge de l'AVC en région Auvergne Rhône-Alpes .....	127
4.1.	La région Auvergne Rhône-Alpes .....	127
4.1.1.	Une région nouvellement créée : contrastes démographiques et géographiques .....	127
4.1.1.1.	Une région française parmi les plus dynamiques démographiquement	127
4.1.1.2.	Une région géographiquement contrastée.....	132
4.1.2.	Le territoire moteur de la région : le département du Rhône et la Métropole de Lyon	137
4.1.2.1.	Une attractivité mesurable démographiquement .....	137
4.1.2.2.	Des secteurs économiques divers et un emploi dynamique .....	140
4.2.	Des réseaux des urgences structurants .....	143
4.2.1.	Rôles et objectifs .....	143
4.2.2.	Quatre réseaux qui s'articulent dans la région .....	145
4.2.2.1.	RESUVal.....	145
4.2.2.2.	RENAU.....	147
4.2.2.3.	REULIAN.....	149
4.2.2.4.	RAMU.....	149
4.3.	Spécificités régionales de prise en charge de l'AVC.....	150
4.3.1.	Répartition des structures.....	150
4.3.1.1.	Les services d'urgence .....	150
4.3.1.2.	Les UNV primaires et de recours .....	151
4.3.2.	Prise en charge en région : quelques données et évolution.....	153

4.3.3. Le TIIH : qu'en est-il dans notre région ? .....	154
Partie 2. L'accessibilité : une mesure nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients et la localisation des ressources .....	161
Chapitre 1. Mesure et modélisation de l'accessibilité spatiale .....	163
1. Comment définir la notion d'accessibilité ? .....	163
1.1. L'accès mesuré : une approche géographique .....	163
1.1.1. Accès potentiel ou accès réel ? .....	163
1.1.2. Etat de santé et accessibilité .....	166
1.2. Les différentes méthodes de mesure de l'accessibilité .....	167
1.3. Accessibilité et offre de soins .....	171
2. L'accès au traitement pour les patients victimes d'un AVC dans le Rhône .....	173
2.1. Modélisation des temps de trajet lors de la prise en charge .....	176
2.1.1. Selon le mode de transport .....	176
2.1.1.1. SMUR .....	178
2.1.1.2. SDMIS .....	179
2.1.2. Selon les conditions de circulation .....	181
2.1.3. Selon le type de traitement .....	186
2.1.3.1. L'orientation thérapeutique .....	186
2.1.3.2. Les structures de traitement dans le Rhône .....	192
2.2. Evaluation des modèles théoriques par rapport aux données réelles .....	193
2.2.1. Les bases de données théoriques disponibles pour l'étude .....	194
2.2.2. Les données d'intervention du SDMIS .....	197
2.2.3. Comparaison des bases de données .....	199
2.2.3.1. Coefficients de corrélation .....	200
2.2.3.2. Indicateurs de performance .....	202

Chapitre 2. Etat des lieux de l'accessibilité potentielle et efficience des modèles dans le Rhône.....	205
1. Une couverture spatiale relativement efficace mais des zones à risque de retard de prise en charge.....	205
1.1. Une meilleure couverte spatiale du SDMIS : des délais de prise en charge inférieurs au SAMU .....	205
1.2. Un contraste entre temps d'accès et population accessible .....	210
2. L'efficacité des modèles théoriques par rapport aux données réelles mesurées ..	214
2.1. Temps de trajets théoriques : une base de données payante équivalente aux scénarios issus de <i>BD Carto</i> .....	214
2.2. Une corrélation faible mais une performance relativement bonne entre modèles théoriques et données réelles .....	218
Chapitre 3. La mesure de l'accessibilité comme outil de santé publique .....	223
1. Quels leviers pour améliorer l'accès à la thrombectomie ? .....	223
1.1. Une meilleure prévention : gagner du temps entre l'apparition des symptômes et l'appel.....	223
1.2. Redéfinition de la logique vectorielle et sectorielle des moyens de prise en charge	224
1.3. Améliorer l'accès à la thrombectomie : ouvrir une table de coronarographie à Villefranche-sur-Saône ? .....	228
2. Une différence de 6 minutes entres modèles théoriques et données réelles .....	230
2.1. Différence relativement négligeable rapportée à la totalité du parcours de soins	230
2.2. Des impondérables liés aux aléas routiers : accidentologie, travaux .....	233
2.3. Validation des modèles théoriques sur un volume de données réelles plus important.....	234
Partie 3. L'accident vasculaire cérébral : existe-t-il des logiques de répartition spatio-temporelles ?.....	245

Chapitre 1. Incidence spatiale des AVC en région Rhône-Alpes : distribution et facteurs explicatifs.....	247
1. Caractériser la répartition spatiale des AVC.....	247
1.1. Les bases de données utilisées.....	247
1.1.1. STROKE 69 .....	247
1.1.1.1. Cohorte des AVC et AIT du Rhône .....	247
1.1.1.2. Description des patients de la cohorte inclus dans l'étude .....	249
1.1.2. RESUVal .....	252
1.1.2.1. Registre des AVC thrombolysés.....	252
1.1.2.2. Patients sélectionnés pour l'étude.....	253
1.2. L'autocorrélation spatiale : analyse des patterns de distribution .....	256
1.2.1. Indices globaux.....	258
1.2.1.1. L'indice de Moran.....	258
1.2.1.2. Getis Ord general G statistic.....	259
1.2.2. Indices locaux .....	260
1.2.2.1. LISA .....	260
1.2.2.2. $G_i^*$ .....	261
2. Expliquer la répartition spatiale des AVC .....	262
2.1. Les inégalités sociales de santé .....	262
2.1.1. Définition.....	262
2.1.2. Les scores composites .....	265
2.1.2.1. Définition des notions de précarité et de défaveur sociale .....	265
2.1.2.2. Revue de la littérature des scores existants.....	268
2.1.2.3. L'EDI : application à notre échantillon .....	271
2.2. Les variables socioéconomiques .....	273
2.2.1. Quelles variables utiliser et dans quelle base de données ? .....	273

2.2.1.1.	Les bases de données exploitables .....	273
2.2.1.2.	Les variables retenues .....	278
2.3.	Analyse statistique : quelles variables pour expliquer l'incidence d'AVC ?... 296	
3.	Expliquer la répartition temporelle des AVC .....	298
3.1.	Existe-t-il des logiques temporelles selon les pathologies ? .....	298
3.1.1.	Etat des lieux de la littérature .....	298
3.1.2.	Facteurs explicatifs : exposition environnementale .....	299
3.2.	La temporalité des AVC .....	303
3.2.1.	Les données épidémiologiques traitées.....	303
3.2.2.	Les bases de données exploitables des variables explicatives.....	304
3.3.	Les variables retenues .....	304
3.4.	Les analyses statistiques .....	306
Chapitre 2. La distribution des AVC en région Rhône-Alpes : quels facteurs pour expliquer la sur-incidence ?..... 311		
1.	Caractériser la répartition spatiale des AVC : existe-t-il des clusters ?.....	311
1.1.	STROKE 69 : des résultats significatifs pour les AVC survenus chez les moins de 65 ans	311
1.2.	Registre des AVC thrombolysés : des zones de sur-incidence marquées.....	323
2.	Expliquer la répartition spatiale des AVC : quels facteurs influencent la survenue d'AVC ?.....	331
2.1.	STROKE 69 : des variables explicatives relatives à la structure de la population	331
2.2.	Registres des AVC thrombolysés : les équipements et le type de territoire comme variables explicatives.....	338
3.	Expliquer la répartition temporelle des AVC : quel est l'impact de la pollution et du climat ?.....	343
3.1.	Les occurrences d'AVC surviennent-t-elles de façon périodique ?.....	344

3.2. Les variables climatiques : une tendance à un type de temps à risque de survenue d'AVC ? .....	346
Chapitre 3. Identifier les zones et les périodes de sur-incidence d'AVC pour adapter la prise en charge .....	351
1. Caractériser la répartition spatiale des AVC : étape essentielle d'identification de logiques de distributions géographiques.....	351
2. Expliquer la répartition spatiale des AVC : la difficulté de mesurer l'impact des inégalités de santé sur le risque de survenue.....	355
3. Expliquer la répartition temporelle des AVC : une sur-incidence liée à des épisodes exceptionnels ? .....	360
Conclusion générale .....	367
Bibliographie .....	371
Table des figures.....	395
Table des tableaux.....	405
Table des annexes .....	407
Table des matières .....	443