



HAL
open science

Étude du pronostic des accidents vasculaires cérébraux et des syndromes coronaires aigus en population : étude réalisée à partir du registre des AVC de Lille et des trois registres français des syndromes coronaires aigus

Victoria Gauthier

► To cite this version:

Victoria Gauthier. Étude du pronostic des accidents vasculaires cérébraux et des syndromes coronaires aigus en population : étude réalisée à partir du registre des AVC de Lille et des trois registres français des syndromes coronaires aigus. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2023. Français. NNT : 2023ULILS004 . tel-04123738

HAL Id: tel-04123738

<https://theses.hal.science/tel-04123738>

Submitted on 9 Jun 2023

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.



THESE DE DOCTORAT

SPECIALITE : SANTE PUBLIQUE – EPIDEMIOLOGIE

UNIVERSITE DE LILLE

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE DE LILLE N°446

ETUDE DU PRONOSTIC DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ET DES SYNDROMES CORONAIRES AIGUS EN POPULATION

ETUDE REALISEE A PARTIR DU REGISTRE DES AVC DE LILLE ET DES TROIS REGISTRES
FRANÇAIS DES SYNDROMES CORONAIRES AIGUS

THESE PRESENTEE ET SOUTENUE LE 17 JANVIER 2023 PAR VICTORIA GAUTHIER

COMPOSITION DU JURY

Pr Philippe Amouyel

Inserm U1167, Université de Lille, CHU de Lille, Lille, France.

Dr Valérie Olié

Santé publique France, Saint-Maurice, France.

Pr Pedro Manuel Marques-Vidal

Université de Lausanne, CHU de Lausanne, Lausanne, Switzerland.

Pr Yannick Béjot

CHU Dijon, Dijon, France.

Dr Aline Meirhaeghe

Inserm U1167, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

Président du jury

Rapporteuse

Rapporteur

Examineur

Directrice de thèse

UNITE D'ACCUEIL

Équipe « Santé Publique et Épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement », Inserm UMR 1167 - RID-AGE - Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Institut Pasteur de Lille, Lille, France.

Service d'Épidémiologie et de Santé Publique du Pr Philippe Amouyel, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France.

FINANCEMENT

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une formation diplômante au sein de l'UMR 1167 à l'Institut Pasteur de Lille.

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Aline Meirhaeghe, pour toute son aide, son soutien et ses précieux conseils dans tout le travail accompli jusqu'ici.

Je tiens à remercier également Jean Dallongeville pour sa patience, son accompagnement toujours bienveillant à mon égard et ses nombreux partages dont j'ai la chance de bénéficier, qui mettent en ébullition mon cerveau toujours et mes papilles souvent.

Je remercie le Professeur Philippe Amouyel pour sa confiance, son accueil et sa grande disponibilité. Merci d'avoir aiguillé mon parcours. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Je remercie Dr Valérie Olié, Pr Pedro Manuel Marques-Vidal et Pr Yannick Béjot d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie l'ensemble des équipes des registres sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour, pour leur bonne humeur au quotidien, ces partages gourmands et cette bonne ambiance qui rend nos projets agréables.

Je remercie également Maël, Martin, Léonie et Suzanne pour leur aide précieuse dans l'aboutissement de ce travail.

Merci à l'équipe du service de Santé Publique du CHU pour ces jolies et heureuses rencontres, au talentueux Aghiles pour son nombre incalculable de brillantes idées et à Brigitte, rayon de soleil de ce service.

Merci à tous les collègues de l'UMR 1167 pour ces pauses amusantes, votre soutien et vos conseils avisés depuis mon arrivée à l'institut Pasteur.

Je remercie ma famille et mes amis pour leur accompagnement et leur amour sans faille.

Enfin, je remercie avec beaucoup d'amour, mon mari, Paul, car aucun projet n'aurait de sens sans sa présence à mes côtés chaque jour.

Production scientifique	8
Liste des acronymes et abréviations	11
Liste des tableaux	12
Liste des figures	13
<i>Introduction</i>	<i>16</i>
Les registres	18
1. La surveillance épidémiologique	18
2. Définition des registres	18
3. Constitution et qualité des registres	18
4. Missions des registres	19
5. Place des registres face aux autres bases de données	19
6. Choix des évènements de santé surveillés	20
7. Les maladies cardiovasculaires, un enjeu majeur de Santé Publique	20
8. Les registres de maladies cardiovasculaires de l'UMR 1167	20
1. Le Syndrome Coronaire Aigu (SCA)	22
1.1. Physiopathologie	22
1.2. Epidémiologie descriptive	23
1.2.1. Incidence	24
1.2.2. Mortalité	25
1.2.3. Létalité	26
1.2.4. Mortalité extra-hospitalière	27
1.2.5. Récidive	27
1.2.6. Inégalités territoriales	28
1.3. Facteurs de risque de survenue d'un SCA	29
1.3.1. Les facteurs de risque non modifiables	29
1.3.1.1. Le sexe	29
1.3.1.2. L'âge	29
1.3.1.3. Les facteurs génétiques	29
1.3.2. Les facteurs de risques modifiables	29
1.3.2.1. Le tabac	29
1.3.2.2. L'hypertension artérielle	29
1.3.2.3. Les dyslipidémies	30
1.3.2.4. Le diabète	30
1.3.2.5. Le surpoids et l'obésité	30
1.3.2.6. L'activité physique et la sédentarité	31
1.3.2.7. Les facteurs de risque socio-environnementaux	31
1.3.2.8. Score de risque cardiovasculaire global	32
1.4. Facteurs associés à la létalité après un SCA	32
1.5. Diagnostic et prise en charge à la phase aiguë	32
1.5.1. SCA STEMI	34
1.5.1.1. Diagnostic	34
1.5.1.2. Prise en charge à la phase aiguë	35
1.5.2. Angor ou NSTEMI	36
1.5.2.1. Diagnostic	36
1.5.2.2. Prise en charge à la phase aiguë	36
1.6. Prise en charge en sortie hospitalière du SCA	37
1.7. Évolution des techniques et des recommandations depuis 2006	38
1.8. Différences de létalité et de prise en charge selon le sexe	40
1.9. Différences de prise en charge des patients avec SCA incident et récidivant	41
2. L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC)	42
2.1. Physiopathologie	42
2.1.1. L'AVC ischémique	42

2.1.2.	L'AVC hémorragique	43
2.1.3.	L'Accident Ischémique Transitoire (AIT)	43
2.2.	Epidémiologie descriptive	44
2.2.1.	Incidence	44
2.2.2.	Mortalité	44
2.2.3.	Létalité	45
2.2.3.1.	Létalité des AVC ischémiques et hémorragiques	45
2.2.3.2.	Létalité Selon le sous type d'AVC ischémique	45
2.2.4.	Apport des registres des AVC	46
2.3.	Facteurs de risque de survenue d'un AVC	47
2.3.1.	Facteurs de risque non modifiables	47
2.3.1.1.	Le sexe	47
2.3.1.2.	L'âge	47
2.3.1.3.	Les facteurs génétiques	47
2.3.2.	Facteurs de risque modifiables	47
2.3.2.1.	Le tabac	47
2.3.2.2.	L'hypertension artérielle	48
2.3.2.3.	Le diabète	48
2.3.2.4.	La fibrillation atriale	48
2.4.	Facteurs associés à la létalité après un AVC	48
2.5.	Diagnostic et prise en charge	49
2.5.1.	L'appel au SAMU	49
2.5.2.	L'admission en UNV	49
2.5.3.	Les techniques de reperfusion	50
2.5.4.	La prise en charge thérapeutique	50
2.5.5.	La rééducation fonctionnelle	50
Objectifs		52
Axe 1 : Létalité à 28 jours après un AVC en fonction de l'étiologie		52
Axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016		53
Axe 3 : Caractérisation des récurrences après la survenue d'un SCA		54
	Objectif 1 : Risque de première récurrence après un SCA incident	54
	Objectif 2 : Comparaison des événements incidents et des récurrences de SCA	54
Populations et méthodes		56
1.	Le registre des AVC de Lille	58
1.1.	Définition des cas dans le registre des AVC de Lille	58
1.2.	Étiologie de l'accident ischémique cérébral	58
1.3.	Variables enregistrées	59
2.	Les registres français des SCA	62
2.1.	Définition des cas dans les registres français des SCA	62
2.2.	Données cliniques	63
2.3.	Fraction d'éjection ventriculaire gauche	63
2.4.	Données électrocardiographiques	63
2.5.	Données biologiques	63
2.6.	Données de prise en charge	64
2.7.	Données de survie	65
3.	Analyses statistiques	66
3.1.	Méthodes statistiques de l'axe 1 : Etude de la létalité des AVC	66
3.2.	Méthodes statistiques de l'axe 2 : Etude de la létalité des SCA	66
3.3.	Méthodes statistiques de l'axe 3 : Etude du risque de récurrence après un SCA	67
Résultats et discussions		70
1.	Axe 1 : Étude de la létalité à 28 jours après un AVC en fonction de l'étiologie	72
1.1.	Répartition des AVC dans le registre des AVC de Lille	72
1.2.	Caractéristiques démographiques des patients	72
1.3.	Distribution des facteurs de risque et lieux de prise en charge selon l'étiologie de l'AVC	72

1.4. Traitements des AVC ischémiques _____	73
1.5. Létalité des AVC _____	73
1.6. Facteurs de risques associés à la létalité des AVC _____	81
Discussion des résultats de l'axe 1 _____	84
Létalité des AVC dans le registre des AVC de Lille _____	84
Traitements à la phase aiguë d'un AVC ischémique dans le registre des AVC de Lille _____	86
Facteurs associés à la Létalité des AVC _____	87
2. Axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016 ____	126
2.1. Caractéristiques de la population d'étude a partir des registres français des cardiopathies _____	126
2.2. Evolution de la survie entre 2006 et 2016 _____	128
2.3. Evolution de la prise en charge pré-hospitalière entre 2006 et 2016 _____	130
2.4. Évolution des taux de prescription _____	131
2.5. Évolution du risque de décès à 1 an associé aux traitements _____	132
2.6. Proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement _____	133
2.7. Evolution de la prise en charge en fonction du sexe _____	133
Discussion des résultats de l'axe 2 _____	140
Evolution des caractéristiques cliniques _____	140
Evolution de la létalité _____	141
Evolution des thérapies de reperfusion _____	141
Evolution des taux de prescription à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation _____	142
Impact de l'évolution des thérapeutiques sur la létalité _____	144
3. Axe 3 Objectif 1 : Caractérisation des récurrences après la survenue d'un SCA - Risque de première récurrence après un SCA incident _____	164
3.1. Caractéristiques de la population d'étude à partir des registres Français des SCA ____	164
3.2. Risque de survenue de la première récurrence de SCA _____	164
3.3. Caractéristiques des événements de récurrence _____	170
3.4. Risque de survenue de la récurrence fatale de SCA _____	171
4. Axe 3 Objectif 2 : Caractérisation des récurrences après la survenue d'un SCA - Comparaison des événements incidents et des récurrences de SCA _____	174
4.1. Caractéristique de la population d'étude à partir des registres Français des SCA ____	174
4.2. Facteurs de risque et comorbidités _____	174
4.3. Traitements médicaux en amont de l'hospitalisation et prescrits en sortie _____	177
4.4. Thérapie de reperfusion _____	178
4.5. Survie _____	178
Discussion des résultats de l'axe 3 - Objectif 1 _____	182
Risque de survenue de la première récurrence de SCA _____	182
Facteurs associés au risque de récurrence _____	183
Discussion des résultats de l'axe 3 - Objectif 2 _____	185
Comparaison des différents types de SCA entre l'évènement incident et de récurrence _____	185
Comparaison des facteurs de risque et comorbidités entre l'évènement incident et de récurrence _____	185
Comparaison des traitements prescrits en amont et prescrits en sortie, de l'évènement incident et de récurrence _____	186
Comparaison des thérapies de reperfusion entre l'évènement incident et la récurrence ____	187
Comparaison de la létalité entre l'évènement incident et de récurrence _____	187
Discussion générale _____	220
Rappel des résultats principaux _____	223
La caractérisation des maladies _____	225
Les données de létalité _____	226
Le risque de survenue d'une récurrence _____	227
L'évolution de la prise en charge _____	228
Les différences liées au sexe _____	230
Limites et points forts _____	231
Conclusion _____	234

<i>Perspectives</i>	240
Travail en lien avec les bases du Systeme National des Données de Santé (SNDS)	242
1. Etude des traitements et du parcours de soins des patients en amont de l'évènement d'AVC ou de SCA et de leur impact sur la survie	243
2. Comparaison des traitements prescrits vs délivrés en sortie d'hospitalisation après un AVC ou un SCA	244
Travail en lien avec les bases de données hospitalières du CHU de lille	244
Travail en lien avec les autres registres français	245
associations entre AVC et SCA	245
Références	246
Résumé	256

ARTICLES PUBLIÉS

Large disparities in 28-day stroke case fatality by etiology: data from a French Stroke Register between 2008 and 2017

Victoria Gauthier, Dominique Cottel, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe. European Journal of Neurology; Juillet 2021;28:2208–2217.

Sex differences in time trends in acute coronary event management and in 12-month lethality: data from the French MONICA registries

Victoria Gauthier, Michèle Montaye, Jean Ferrières, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe International Journal of Cardiology; Août 2022;361:103-108

Comparison of clinical profiles and care for patients with incident versus recurrent acute coronary events in France: data from the MONICA registries

Suzanne Machta, Victoria Gauthier, Jean Ferrières, Michèle Montaye, Samantha Huo Yung Kai, Stefy Gbokou, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe PLoS One ; Février 2022 ;17(2):e0263589.

ARTICLES EN REVISION

Long-term follow-up of survivors of a first acute coronary syndrome: results from the French MONICA registries from 2009 to 2017

Victoria Gauthier, Martin Lafrance, Maël Barthoulot, Louis Rousselet, Michèle Montaye, Jean Ferrières, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe International Journal of Cardiology

ARTICLES EN COURS DE SOUMISSION

Recent Data on Characteristics, Treatments and 28-days Case-Fatality of Ischemic Stroke according to the TOAST Classification: The Lille Stroke Register, 2014-2019

Léonie Langanay, Roberto Gonzales Sanchez, Aghiles Hamroun, Luc Dauchet, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe, Victoria Gauthier

AUTRES ARTICLES DE REVUE FRANÇAISE

Létalité à 28 jours après un accident vasculaire cérébral selon l'étiologie et le sexe, registre des AVC de Lille, 2008-2017.

Victoria Gauthier, Dominique Cottel, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe Bull Epidémiol Hebd. 2020;(17):336-43.

Comparaison de la prise en charge thérapeutique du syndrome coronaire aigu en 2006 et 2016 en France et analyse de son impact sur la létalité à 1 an.

Victoria Gauthier, Michèle Montaye, Jean Ferrières, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe Bull Epidémiol Hebd. 2022;(14):247-56.

COMMUNICATIONS ORALES

Long term follow-up of incident acute coronary syndrome: Results from the French MONICA registries over the 2009-2017 period

Victoria Gauthier, Martin Lafrance, Maël Barthoulot, Louis Rousselet, Michèle Montaye, Jean Ferrières, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe

ESC Preventive Cardiology 2022, Prague

WINNER OF THE BEST RAPID FIRE ABSTRACT (SECONDARY PREVENTION AND REHABILITATION)

COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Comparison of 28-day stroke case fatality by etiology and sex, Lille stroke register, 2008-2017

Victoria Gauthier, Dominique Cottel, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe
Virtual congrès ESO 7-9 Novembre 2020

Sex differences in time trends in acute coronary syndrome management, data from the French MONICA registries

Victoria Gauthier, Michèle Montaye, Jean Ferrières, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe
ESC Preventive Cardiology 7-9 Avril 2022, Prague

Recent Data on Characteristics, Treatments and 28-days Case-Fatality of Ischemic Stroke according to the TOAST Classification: The Lille Stroke Register, 2014-2019

Léonie Langanay, Roberto Gonzales Sanchez, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe, Victoria Gauthier
World Stroke congress 26-29 October 2022, Singapour

LISTE DES FORMATIONS REALISEES DANS LE CADRE DE L'ECOLE DOCTORALE

FORMATION	DATE	CREDITS
SNIIRAM DCIR Simplifié – DCIR	02/02/2022	3
Congrès SFSP	13/10/2021	5
Connaissance de l'université	25/06/2021	2
Congrès EPI-PHAR	04/06/2021	2
BPE Festival	27/05/2021	2
ESO WHO congress	07/11/2020	8
Congrès national des internes de santé publique	07/10/2020	4
Introduction à la statistique avec R	02/04/2020	5
ADELFI émois	12/03/2020	4
Practice makes perfect - oral	03/03/2020	10
Echantillon généraliste des bénéficiaires Simplifié /LI-REQ-086-AM	19/02/2020	6
L'atelier RGPD	04/11/2019	5
Architecture et données du SNIIRAM/SNDS/ LI- REQ-054-AM		2
Journée André Verbert 2021 - Colloque des doctorants		2
Formation éthique		6
ESC Preventive Cardiology		11
TOTAL		77

LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

AVC Accident vasculaire cérébral
SCA Syndrome coronaire aigu
ACO : Anticoagulants Oraux
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVK : Anti Vitamine K
AAS : Acide Acétyl Salicylique
BBG : Bloc de Branche Gauche
CI : Contre-Indication
ET : Ecart-Type
FA : Fibrillation Atriale
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HNF : Héparines Non Fractionnées
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IDM : Infarctus Du Myocarde
INR : International Normalized Ratio
Moy : Moyenne
NACO : Nouveaux Anti-Coagulants Oraux
NSTEMI : Infarctus du myocarde sans sus-décalage de ST
OAP : Œdème Aigu du Poumon
OR : Odds Ratios
TG : Triglycérides
TL : Thrombolyse
SCA : Syndrome Coronaire Aigu
SCA NST+ : Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage de ST
SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage persistant de ST
SNDS : Système National des Données de Santé
STEMI : Infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant de ST

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Lieu de décès des SCA, registres français des SCA, 2000-2016</i>	27
<i>Tableau 2 : Classification TOAST des sous-types d'AVC</i>	59
<i>Tableau 3 : Caractéristiques et tests diagnostiques de chaque sous type d'AVC ischémique</i>	59
<i>Tableau 4 : Résumé de la méthodologie utilisée pour répondre à chaque axe</i>	69
<i>Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017</i>	75
<i>Tableau 6 : Traitements prescrits avant l'admission pour AVC, Registre des AVC de Lille, 2014-2019</i>	76
<i>Tableau 7 : Taux de létalité par type d'AVC, standardisés sur l'âge de la population française et bruts selon le sexe et l'âge</i>	79
<i>Tableau 8 : Association entre la létalité à 28 jours et les caractéristiques de l'AVC en fonction de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017</i>	82
<i>Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et électrocardiographiques en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	127
<i>Tableau 10 : Comparaison de l'âge et des symptômes cliniques des SCA entre les femmes et les hommes en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	128
<i>Tableau 11 : Létalité à 28 jours et à 1 an selon le centre, le sexe, l'âge et le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	129
<i>Tableau 12 : Première aide et prise en charge préhospitalière après un SCA en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	131
<i>Tableau 13 : Taux de prescription des traitements après un SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	135
<i>Tableau 14 : Risque de décès à 1 an des traitements des SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	136
<i>Tableau 15 : Fractions préventives des traitements des SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	137
<i>Tableau 16 : Thérapies de revascularisation et traitements prescrits en sortie d'hospitalisation en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA</i>	138
<i>Tableau 17 : Caractéristiques de la population après un premier SCA, Registre français des SCA 2009-2017</i>	165
<i>Tableau 18 : Facteurs associés au risque de récurrence, Registre français des SCA 2009-2017</i>	169
<i>Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques des événements incidents et récurrents, Registres des SCA 2009-2017</i>	170
<i>Tableau 20 : Comparaison des types de SCA entre l'évènement incident et la récurrence, Registres français des SCA 2009-2017</i>	171
<i>Tableau 21 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour un SCA incident ou de récurrence, Registre français des SCA 20015-2016</i>	175
<i>Tableau 22 : Facteurs de risque et comorbidités des patients hospitalisés pour un SCA incident ou de récurrence, Registre français des SCA 20015-2016</i>	176
<i>Tableau 23 : Traitements de reperfusion délivrés durant une hospitalisation pour un SCA incident ou de récurrence, Registre français des SCA 20015-2016</i>	179
<i>Tableau 24 : Variables disponibles dans les registres de SCA et des AVC complétées par les données du SNDS pour l'étude du pronostic après un SCA ou un AVC</i>	243

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère avec athérosclérose	22
Figure 2 : Physiopathologie de la maladie coronaire athérosclérotique, de l'angor et des syndromes coronaires aigus	23
Figure 3: Taux bruts d'incidence annuels moyens d'événements (pour 100 000 habitants) par sexe et par tranche d'âge entre 2006 et 2014, chez les adultes âgés de 35 à 74 ans en France (18)	25
Figure 4 : Taux bruts de mortalité annuels moyens d'événements (pour 100 000 habitants) par sexe et par tranche d'âge entre 2006 et 2014, chez les adultes âgés de 35 à 74 ans en France (18)	26
Figure 5 : Gradient Nord-Sud décroissant des taux d'incidence, projet MONICA (40)	28
Figure 6 : Arbre diagnostique du type de SCA	33
Figure 7 : Arbre décisionnel pour la prescription d'une désobstruction coronaire pour un IDM	34
Figure 8 : Délais recommandés de prise en charge du SCA à la phase aiguë	35
Figure 9 : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge du NSTEMI; ESC 2020	37
Figure 10 : Algorithme de la stratégie de prise en charge d'un SCA en fonction du dosage des troponines ultrasensibles	39
Figure 11 : Schéma des méninges	43
Figure 12 : Répartition des types d'AVC incidents au sein des registres populationnels des AVC Européens	45
Figure 13 : Courbe de survie à 28 jours en fonction du sexe et de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017	74
Figure 14 : Boxplot du délai (en jours) entre l'apparition des symptômes de l'AVC et le décès, par type d'AVC	74
Figure 15 : Taux de létalité selon le sexe, le type d'AVC et l'âge, Registre des AVC de Lille, 2008-2017	77
Figure 16 : Courbes de survie à 28 jours selon le type d'AVC ischémique, Registre des AVC de Lille, 2008-2017	80
Figure 17 : Box plot du délai (en jours) entre l'apparition de l'AVC ischémique et le décès, Registre des AVC de Lille, 2008-2017	80
Figure 18 : Forrest plot des facteurs de risques associés à la létalité à 28 jours après un AVC ischémique	83
Figure 19 : Courbes de survie à 28 jours en 2006 et 2016, Registres français des SCA	128
Figure 20 : Courbes de survie à 1 an en 2006 et 2016, Registres français des SCA	129
Figure 21 : Temps cumulé entre le début des symptômes et l'arrivée de la première aide selon le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA	130
Figure 22 : Temps cumulé entre le début des symptômes et l'arrivée dans le premier service d'accueil selon le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA	130
Figure 23 : Incidence cumulée des récidives de SCA, Registres français des SCA 2009-2017	166
Figure 24 : Incidence cumulée des récidives selon le sexe, Registres français des SCA 2009-2017	167
Figure 25 : Délai entre l'évènement incident et la première récidive selon le sexe, Registres français des SCA 2009-2017	167
Figure 26 : Incidence cumulée des récidives selon le type de SCA, Registres français des SCA 2009-2017	168
Figure 27 : Incidence cumulée des récidives fatales, Registres français des SCA 2009-2017	171
Figure 28 : Incidence cumulée des récidives fatales selon le type de SCA, Registres français des SCA 2009-2017	172
Figure 29 : Taux annuels de récidives fatales et non fatales, Registres français des SCA 2009-2017	173
Figure 30 : Traitements délivrés en amont d'une hospitalisation pour un SCA incident ou de récidive, Registre français des SCA 20015-2016	177
Figure 31 : Traitements prescrits en sortie d'hospitalisation pour un SCA incident ou de récidive, Registre français des SCA 20015-2016	178
Figure 32 : Courbes de survie à 28 jours	180
Figure 33 : Courbes de survie à 1 an	180
Figure 34 : SCHEMA RECAPITULATIF DES RESULTATS PRINCIPAUX	224

INTRODUCTION



LES REGISTRES

1. LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

La surveillance épidémiologique est une activité qui consiste à recueillir, analyser et interpréter systématiquement des données sur la situation sanitaire et à communiquer, en temps opportun, les informations ainsi obtenues aux décideurs et aux autres instances concernées (1,2). Cette surveillance est mise au service de la santé publique et a pour objectif final la prévention et la planification en santé. Les registres sont des outils initialement dédiés à la surveillance épidémiologique. En France en 2019, 64 registres de morbidité ont été évalués par le Comité d'Evaluation des Registres (CER). Ces structures épidémiologiques labellisées sont soutenues nationalement par Santé Publique France, l'Inserm, la Direction Générale de la Santé, La Direction Générale de l'Organisation des soins et l'Institut National du Cancer.

2. DEFINITION DES REGISTRES

Le 1er mars 2016, le Comité Stratégique des Registres (CSR) a défini les registres de la façon suivante : « *Un registre est un recueil continu et exhaustif de données intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de surveillance, de recherche et d'évaluation en santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées* » (précédemment définie dans l'arrêté du 6 novembre 1995 relative au comité national des registres (3)) Cette définition implique qu'un patient soigné en dehors de son département d'habitation, sera activement recherché. En effet, ce n'est pas la zone géographique du soin qui prime mais la zone d'habitation, l'objectif ici étant de pouvoir extrapoler des statistiques à l'échelle nationale (3). Les registres populationnels, se distinguent ainsi des « registres » hospitaliers, recensant uniquement les patients issus de certains établissements de soins.

L'enjeu est ici de se rapprocher au maximum des conditions de vie réelle pour valider les données produites sur un échantillon à la population générale (4-6).

3. CONSTITUTION ET QUALITE DES REGISTRES

L'activité d'un registre est constituée par trois principales étapes chronologiques.

La première est l'inclusion des cas qui correspondent à une définition précise de la maladie étudiée. Les patients correspondant à cette définition doivent être recherchés avec la plus grande attention dans la zone géographique retenue, afin d'être enregistrés de façon exhaustive. Cette recherche fait intervenir différentes sources de données (dossiers hospitaliers, consultations de « ville », compte-rendu anatomopathologiques...), on parle alors de système multi-sources. Une recherche de ce type

implique que certains patients seront enregistrés plusieurs fois, il est donc nécessaire de collecter des données nominatives, afin d'éliminer de façon simple les doublons. Cette collecte de données nominatives constitue, en France, une spécificité forte des registres par rapport à d'autres bases de données existantes.

Une fois ces cas recensés, un recueil d'informations complémentaires est effectué. Enfin, à plus long terme, les cas font l'objet d'un suivi longitudinal de durée variable.

La qualité d'un registre se mesure donc en fonction de trois principaux critères. Le premier est l'exhaustivité des cas à l'échelle d'un territoire, qui repose sur le système multi-sources. Le deuxième est l'exactitude des données, un impératif recherché afin d'être sûr de disposer de données valides. Pour ce faire, un comité scientifique de validation, composé d'experts du domaine, est chargé d'examiner les dossiers des patients, et de valider l'inclusion du patient et/ou les informations recueillies. Enfin, le dernier critère de qualité est l'obtention en temps voulu des données. Ces trois qualités sont activement mises en place par les épidémiologistes en charge de ces registres.

4. MISSIONS DES REGISTRES

La première mission de tout registre de morbidité-mortalité est de **produire des indicateurs de surveillance** permettant d'étudier les évolutions de ces pathologies dans le temps, en fournissant régulièrement des données de prévalence et d'incidence en population générale. Couplés aux données de mortalité, les registres permettent également de déterminer des taux de survie et/ou de mortalité en fonction des pathologies.

La deuxième mission est une mission de **recherche épidémiologique** développée à divers degrés selon les registres.

Enfin, la troisième mission, souvent confiée aux registres est **l'évaluation**. En effet, les indicateurs de surveillances recueillis permettent d'évaluer l'impact d'une mesure de prévention, d'une politique de dépistage ou d'une nouvelle thérapeutique dans un territoire. Enfin, plusieurs registres permettent aussi d'évaluer la qualité des soins prodigués ou encore l'impact clinique de nouvelles organisations de santé.

5. PLACE DES REGISTRES FACE AUX AUTRES BASES DE DONNEES

Les registres, à l'heure du développement de bases de données médico-administratives, sont parfois remis en question pour la complexité de leurs circuits, nécessitant de nombreuses ressources. En l'état actuel, ces bases sont complémentaires les unes des autres. Les données des

registres, plusieurs fois validées par un recoupement d'informations à partir de plusieurs sources, sont d'une très grande qualité, et permettent de valider les données des nouvelles bases, dont la qualité est, dans certains domaines, plus limitée. Par leurs objectifs d'enregistrement continu et d'exhaustivité, les registres de morbidité constituent donc des outils longitudinaux performants pour le développement d'études spécifiques d'évaluation, en phase avec les nombreuses bases de données existantes.

6. CHOIX DES EVENEMENTS DE SANTE SURVEILLES

Ainsi, la connaissance fine de l'ensemble du système de soins relatifs aux pathologies étudiées dans les territoires, couplée à une expertise méthodologique et scientifique des sujets qu'ils traitent, placent les registres comme des pivots essentiels d'une recherche territoriale et nationale liant décideurs, acteurs et chercheurs. En France, le paysage des registres présente une grande diversité dans les thématiques et objectifs poursuivis, ou encore les modes de fonctionnement. La création des différents registres s'est échelonnée au cours du temps, et témoigne des besoins mis en avant par les politiques nationales de santé publique en vigueur au moment de leur création.

7. LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. D'après les chiffres de l'OMS, le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires s'élevait à 17,7 millions en 2015, soit 31 % de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, 7,4 millions étaient dus à une maladie coronarienne et 6,6 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC).

En France, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité après les cancers. Elles sont aussi l'une des principales causes de morbidité et de consommation de soins, avec plus de 15 millions de personnes traitées pour une maladie avérée ou un risque cardiovasculaire élevé (7).

8. LES REGISTRES DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES DE L'UMR 1167

Le laboratoire UMR 1167 coordonne 2 registres labellisés, l'un sur les AVC dans la ville de Lille et l'autre sur les syndromes coronaires aigus (SCA) dans la communauté urbaine de Lille (registre MONICA).

Le projet mondial MONICA (Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) coordonné par l'OMS, a permis de documenter les indicateurs de la fréquence de la maladie coronaire et leurs évolutions dans de nombreuses régions depuis 1985.

L'unité 1167 participe à ce projet en association avec d'autres centres répartis dans le monde, mais particulièrement avec les 2 autres centres français situés à Strasbourg et à Toulouse, avec qui des collaborations étroites sont toujours en cours.

En France, jusque 2008, les données sur les AVC étaient peu nombreuses, la surveillance épidémiologique des AVC reposait sur les données recueillies depuis 1985 par le registre des AVC de Dijon qui couvre le territoire de la ville de Dijon. À la demande de l'institut national de veille sanitaire, 2 nouveaux registres ont été autorisés en France en 2008 : un registre à Brest ainsi que le registre des AVC de Lille, accrédités par Santé Publique France et l'Inserm.

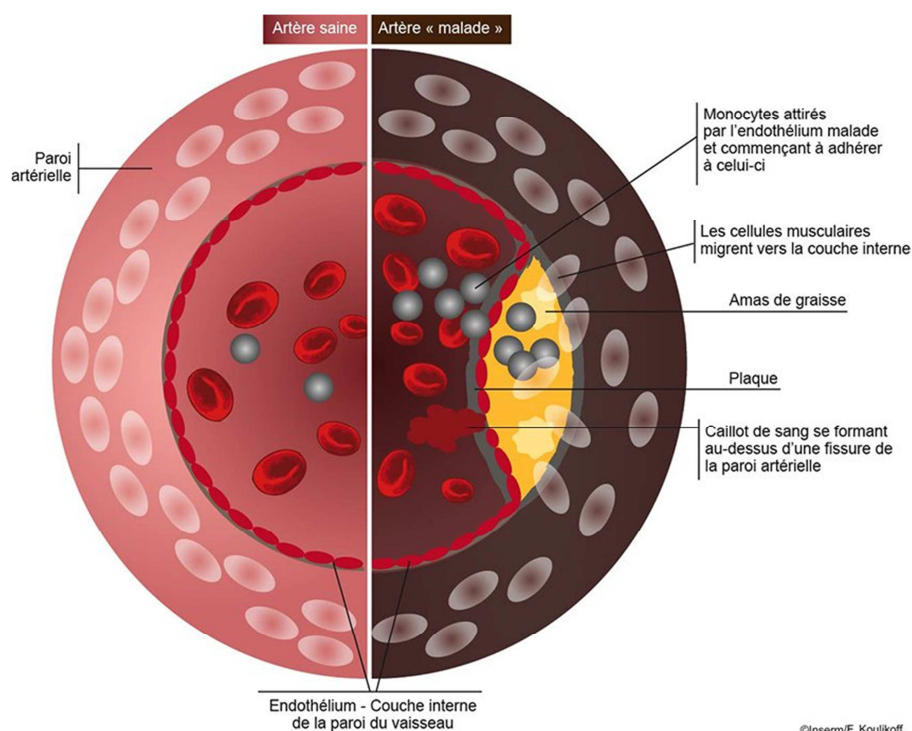
Ainsi, les registres des AVC et des SCA de Lille ont-ils été créés pour produire des indicateurs de surveillance épidémiologique comparables à ceux des autres registres français œuvrant dans différentes aires géographiques. Ils permettent ainsi une meilleure appréhension de la maladie sur l'ensemble du territoire national.

1. LE SYNDROME CORONAIRE AIGU (SCA)

1.1. PHYSIOPATHOLOGIE

Le principal mécanisme d'altération des vaisseaux sanguins est celui de l'athérosclérose. L'athérosclérose est une affection chronique inflammatoire qui touche la paroi interne des artères, et qui s'accompagne de nombreuses manifestations aiguës. Elle est caractérisée par la constitution d'une plaque essentiellement composée de lipides (la plaque d'athérome) insérée progressivement dans la paroi des artères.

Figure 1 : Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère avec athérosclérose



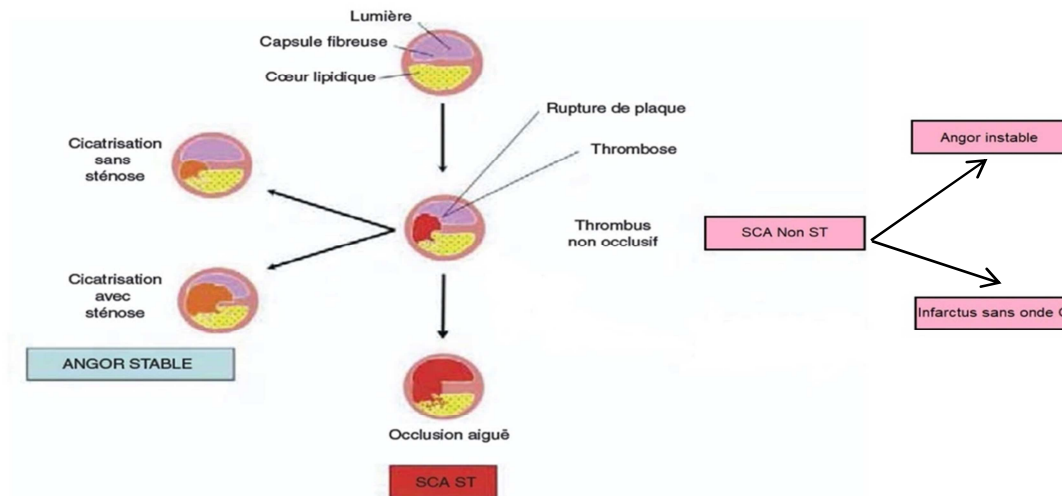
©Inserm/F. Koulikoff

Les plaques athéromateuses peuvent être à l'origine d'une sténose, ou diminution du diamètre artériel et leur érosion et leur rupture peuvent entraîner une thrombose surajoutée (obstructions partielles ou totales) et être responsables de manifestations cliniques souvent sévères, voire mortelles. Les SCA sont les conséquences de ces lésions traduisant une ischémie myocardique aiguë.

Trois situations peuvent se présenter :

- Une occlusion coronaire aiguë ou totale sera responsable d'une nécrose myocardique et d'une altération de la fonction ventriculaire. Elle se traduira à l'électrocardiogramme par un SCA avec sus-décalage persistant du segment ST ou Infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant de ST (STEMI).
- Un thrombus non occlusif ou partiellement occlusif se traduira par un SCA sans sus-décalage du segment ST regroupant l'**angor instable** et les NSTEMI (ou **infarctus sans onde Q**).
- Enfin, l'accumulation progressive de dépôts lipidiques ou la cicatrisation imparfaite de lésions rompues seront responsables de la constitution de lésions fibro-athéromateuses qui pourront induire un rétrécissement de la lumière coronaire, à l'origine d'un **angor stable** survenant à l'effort.

Figure 2 : Physiopathologie de la maladie coronaire athérosclérotique, de l'angor et des syndromes coronaires aigus



Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires © Université Médicale Virtuelle Francophone

1.2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Au cours des 30 dernières années, les progrès scientifiques, cliniques et thérapeutiques concernant la connaissance et, surtout, la prise en charge de la maladie coronaire ont radicalement modifié, au moins dans les pays développés, l'espérance de vie des malades (8–11). Cependant, la maladie coronaire reste l'une des principales causes de morbi-mortalité dans le monde et la première cause de mortalité en Europe (11).

Depuis la fin des années 70, les indicateurs de mortalité montrent pourtant une diminution constante de la mortalité coronaire, dans de nombreux pays. L'objectif du projet mondial MONICA était de valider les tendances de la mortalité, en répartissant la responsabilité entre l'évolution des taux d'événements coronariens, en lien avec la prévention primaire, et l'évolution de la létalité des événements coronariens, en lien avec les prises en charge. Afin d'assurer la réalisation de ce programme de recherche, l'OMS a fait appel à des structures de recherche en épidémiologie, les registres de morbidité (12). Au niveau international, le projet MONICA a pu confirmer la baisse de la mortalité par infarctus du myocarde dans la tranche d'âge de 35 à 64 ans (plus de 20 % sur 10 ans). Cette baisse est liée pour les deux tiers à une diminution de la fréquence de la maladie et pour un tiers à une amélioration de la survie après l'événement (13).

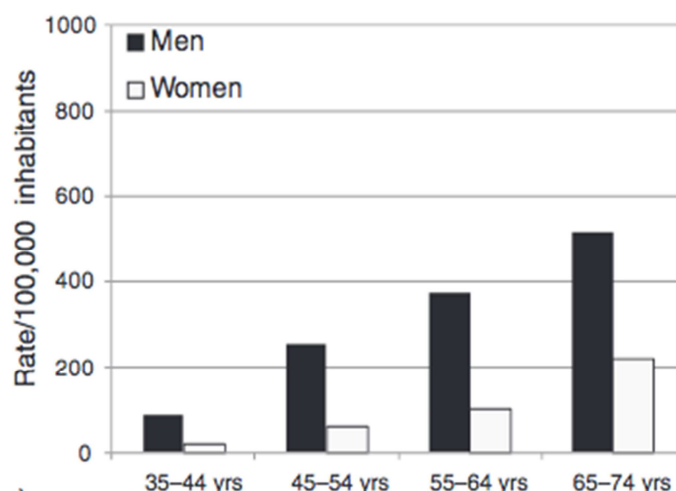
1.2.1. INCIDENCE

Le nombre des hospitalisations pour Infarctus du Myocarde (IDM) en France peut être estimé entre 60 000 et 65 000 cas ; en prenant en compte les angors instables, on peut ainsi évaluer le nombre de cas de SCA entre 80 000 et 100 000 cas par an. Il convient d'ajouter à ces chiffres, les cas de morts subites extrahospitalières d'origine ischémique (14–17).

En population générale, les registres français des SCA ont permis de documenter régulièrement les taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population française. Les derniers chiffres publiés font état de taux d'attaque¹ de 351/100 000 hommes et de taux d'incidence standardisé de 242/100 000 hommes âgés de 35 à 74 ans, soit trois fois plus élevés que chez les femmes pour lesquels le taux d'attaque était de 91/100 000 femmes et le taux d'incidence était de 68/100 000 femmes âgées de 35 à 74 ans (figure 3) (18). Au cours des dernières décennies, une réduction spectaculaire des taux d'incidence des SCA a été observée, en France et dans l'Union européenne (18,19).

¹ Le taux d'attaque est calculé avec, au numérateur, le nombre de cas incidents et récidivants et au dénominateur le nombre de personnes à risque

Figure 3: Taux bruts d'incidence annuels moyens d'événements (pour 100 000 habitants) par sexe et par tranche d'âge entre 2006 et 2014, chez les adultes âgés de 35 à 74 ans en France (18)

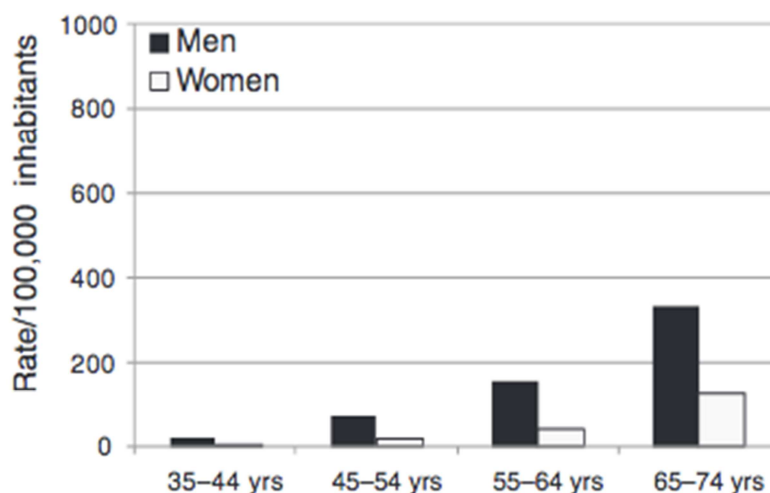


1.2.2. MORTALITE

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 9,5 millions de décès coronaires ont été enregistrés dans le monde en 2016, soit plus de 40 % de tous les décès cardiovasculaires (20,21).

En France, les derniers chiffres publiés par les registres français des SCA indiquaient un taux de mortalité standardisé sur l'âge de 89/100 000 habitants chez les hommes de 35 à 74 ans, soit trois fois plus élevé que chez les femmes pour lesquels le taux de mortalité était de 29/100 000 habitants de 35 à 74 ans (figure 4) (18). Les taux de mortalité de cette pathologie fréquente et grave, à l'origine de plus de 110 000 hospitalisations en France en 2014, dont plus de 60 000 pour un IDM (22), ont diminué de 37,3 % chez les hommes et de 44,6 % chez les femmes, entre 2000 et 2014 (18). La mortalité cardiovasculaire est en recul dans de nombreux autres pays (23).

Figure 4 : Taux bruts de mortalité annuels moyens d'événements (pour 100 000 habitants) par sexe et par tranche d'âge entre 2006 et 2014, chez les adultes âgés de 35 à 74 ans en France (18)



1.2.3. LETALITE

La létalité après un SCA est définie par le nombre de personnes décédées d'un SCA parmi les personnes ayant fait un SCA. Elle dépend directement de l'étiologie et des mécanismes physiopathologiques de ceux-ci. En France, les taux de létalité cumulés à 3 jours, 30 jours et 1 an étaient respectivement de 2,0 %, 5,1 % et 11,1 % pour l'ensemble des patients hospitalisés de 18 ans et plus pour un SCA entre 2010 et 2015, d'après les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Elle était plus élevée encore pour les patients après un STEMI, jusqu'à 13,8 % à 1 an (24).

Dans les registres de population, les taux de létalité à 28 jours après un événement incident, chez les patients de 35 à 74 ans, hospitalisés dans tous les services de soin des zones surveillées (hôpitaux, cliniques privées, centres de réhabilitation...), étaient, en 2016, de 6,7 % pour les STEMI et de 4,7 % pour les non-STEMI. Ils étaient de 19,6 % et 22,8 % à 10 ans pour les STEMI et non STEMI, respectivement (25).

Un certain nombre de patients ne sont pas hospitalisés (morts subites ou décès coronaires dans les moins de 24 heures) et doivent aussi entrer dans le calcul de la létalité globale de la maladie. Les données des registres français de SCA ont permis de documenter cette létalité globale (mortalité intra + extra-hospitalière) à 32% à 28 jours (26).

1.2.4. MORTALITE EXTRA-HOSPITALIERE

Les données des registres français de SCA ont permis de documenter qu'un tiers des SCA, survenus chez les 35-74 ans, étaient immédiatement mortels et que plus des deux tiers de ces décès étaient survenus en dehors de l'hôpital. Parmi les décès hors hôpital, 89,3 % survenaient à domicile. Enfin, les taux de mortalité standardisés intra-hospitaliers diminuaient plus rapidement que les taux de mortalité extra-hospitaliers (-4,5 % vs -2,9 %) entre 2000 et 2016 (27).

Tableau 1 : Lieu de décès des SCA, registres français des SCA, 2000-2016

	Hôpital	Extra-hospitalier
	30,6%	69,4%
Lieu du décès		
Service des urgences	7,7%	
Soins intensifs de cardiologie	65,8%	
Autre service	26,5%	
Domicile		89,3%
Lieux publics		9,7%
Ambulance		1,0%

Les décès par SCA hors hôpital comprennent un groupe hétérogène de cas, principalement des personnes décédées subitement à la suite de leur tout premier SCA (événement incident) ou d'une récurrence. Par conséquent, la capacité des aidants à administrer une réanimation cardiopulmonaire appropriée, en plus du déploiement de défibrillateurs automatiques, est cruciale. Cela confirme l'importance de promouvoir les techniques de sauvetage dans la population générale (27).

1.2.5. RECIDIVE

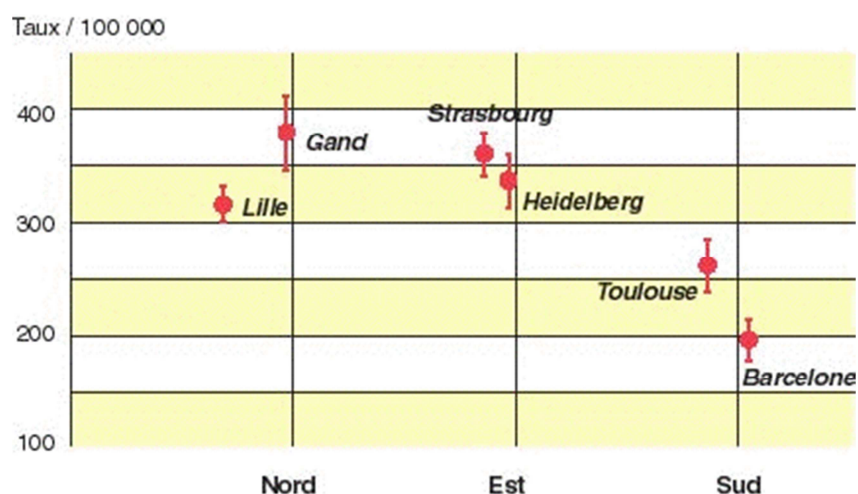
Quelques études ont exploré le pronostic à long terme après un IDM et ont montré que les patients présentaient un risque plus élevé de récurrence après un premier épisode que la population générale, avec une incidence cumulée du risque de récurrence à 1 an allant jusqu'à 20 % (28-32). Parmi les patients à haut risque cardiovasculaire de l'enquête REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) (32) (incluant plus de 63 000 patients dans 34 pays dans le monde, avant 2008), l'incidence cumulée de récurrence cardiovasculaire était de 14 % à 4 ans. Dans les registres nationaux suédois, après un premier IDM, l'incidence cumulée d'une récurrence cardiovasculaire était de 18,3 % à un an et de 20 % pour les deux années suivantes, chez les patients sans événement survenu au cours de la première année (avant 2011) (33). Dans les bases nationales de données médico-administratives danoise (34), le risque d'une récurrence cardiovasculaire à 1 an était de 20,0 % chez les

patients après un premier IDM et de 21,0 % à 4 ans chez les patients sans événement au cours de la première année (entre 2004 et 2010). En Angleterre, le risque cumulé sur 7 ans d'un deuxième IDM était de 13,9 % pour les hommes et de 16,2 % pour les femmes (entre 2004 et 2010) (29). Ces taux varient selon les études en fonction des différentes approches méthodologiques et des disparités géographiques qui peuvent exister. Ces premiers résultats mettent cependant déjà en évidence l'impact des complications d'un premier événement, malgré la mise en place de la prévention secondaire (35).

1.2.6. INEGALITES TERRITORIALES

Le nombre de personnes atteintes de maladie cardiovasculaire augmente avec le vieillissement de la population, et de fortes inégalités sociales et territoriales persistent. Globalement, les données européennes font apparaître un gradient décroissant du Nord au Sud et d'Est en Ouest dans l'incidence des maladies cardiovasculaires (36). En France, la mortalité est plus élevée en Outre-mer ou dans les Hauts de France, ainsi que dans les populations aux conditions socio-économiques défavorables (37,38). Les registres français s'inscrivent parfaitement dans ce gradient Nord-Sud avec des taux d'incidence et de mortalité plus faibles à Lille qu'à Gand et plus élevés à Toulouse qu'à Barcelone (39).

Figure 5 : Gradient Nord-Sud décroissant des taux d'incidence, projet MONICA (40)



1.3. FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UN SCA

1.3.1. LES FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

1.3.1.1. LE SEXE

Dans la grande majorité des études, le sexe masculin est associé à un risque de survenue de SCA plus élevé que chez la femme. Les données des registres indiquent en effet, une incidence 3 fois plus élevée de SCA chez l'homme que chez la femme (18).

1.3.1.2. L'ÂGE

L'avancée en âge est associée à une augmentation du risque de SCA démontrée depuis la mise en place de la cohorte Framingham et constitue le principal facteur de risque de cette pathologie (41,42). Les données des registres indiquent également une incidence des SCA qui augmente avec l'âge (18). Ainsi, le taux brut d'incidence est de 518 pour 100 000 hommes âgés de 65 à 74 ans contre 86 pour 100 000 hommes âgés de 35 à 44 ans (18).

1.3.1.3. LES FACTEURS GENÉTIQUES

Les Maladies Cardio-Vasculaires (MCV) ont une composante héréditaire. À ce jour, plus de 90 variants génétiques ont été associées aux maladies cardiovasculaires, ainsi que plus de 200 associés aux facteurs de risque cardiovasculaires (43,44).

1.3.2. LES FACTEURS DE RISQUES MODIFIABLES

1.3.2.1. LE TABAC

Le tabagisme est la principale cause évitable de maladie, d'invalidité et de décès (45–47). Près d'un tiers des décès par maladie coronaire sont attribuables au tabagisme et à l'exposition à la fumée secondaire (48). Même de faibles taux de tabagisme augmentent les risques d'IDM. Ainsi, la réduction du nombre de cigarettes par jour n'élimine pas totalement le risque (49). Un accès facilité à un traitement de sevrage est recommandé pour tous les consommateurs de tabac (50).

1.3.2.2. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est responsable de plus de décès par maladies cardiovasculaires que tout autre facteur de risque modifiable (51). Dans une méta-analyse de 61 études prospectives, une association log-linéaire a été observée entre les niveaux de Pression Artérielle Systolique (PAS) <115 et >180 mm Hg et les niveaux de Pression Artérielle Diastolique (PAD) <75 et >105 mm Hg et le

risque de maladies cardiovasculaires (52). Dans cette analyse, le risque de décès par AVC, maladie cardiaque ou autre maladie vasculaire était doublé, pour chaque augmentation de PAS supérieure à 20 mm Hg ou de PAD supérieure de 10 mm Hg. Ce risque accru de maladies cardiovasculaires, associé à une PAS et une PAD plus élevées était montré dans un large éventail d'âges, de 30 à plus de 80 ans.

Une courte durée de sommeil (<6 h) et un sommeil de mauvaise qualité sont associés à l'HTA et doivent également être pris en compte (53)

1.3.2.3. LES DYSLIPIDEMIES

De vastes études observationnelles ont rapporté une relation forte et graduée entre des niveaux plus élevés de LDL-C ou des niveaux inférieurs de HDL-C et un risque accru d'événements de maladie coronarienne athéroscléreuse (54,55,56). Une récente étude danoise indiquait que le risque de maladie cardiovasculaire augmentait, à chaque augmentation de 1,0 mmol/L du cholestérol LDL (HR 1,16 ; IC à 95 % 1,12-1,21), pour toutes les tranches d'âge (57).

1.3.2.4. LE DIABETE

Le diabète de type 2 (DT2), défini comme une hémoglobine A1c (HbA1c) > 6,5 %, est un trouble métabolique caractérisé par une résistance à l'insuline entraînant une hyperglycémie. Contrairement au diabète sucré de type 1 (une maladie auto-immune indépendante des facteurs liés au mode de vie), le développement et la progression du DT2 sont fortement influencés par l'âge, le régime alimentaire, l'activité physique et le poids corporel. Le DT2 est une maladie très répandue et multiplie le risque d'événements cardiovasculaires par 1.5 pour les hommes et jusqu'à 1.8 chez les femmes sur une période de 12 ans (56,58). Une approche agressive et complète du traitement des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires chez les adultes atteints de DT2 réduit les événements cardiovasculaires (59).

1.3.2.5. LE SURPOIDS ET L'OBESITE

La disponibilité accrue d'aliments abordables, appétissants et riches en calories et la diminution des exigences physiques de nombreux emplois ont contribué à l'épidémie d'obésité et à l'augmentation consécutive de l'hypertension et du DT2 (60). Les adultes diagnostiqués comme obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($25 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire, par rapport aux personnes de poids normal (61,62). Il existe des données contradictoires quant à savoir si l'obésité générale ou abdominale est un meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire. Une étude transversale impliquant

4 573 sujets âgés de 30 à 74 ans a montré qu'un tour de taille élevé avait un impact plus important que l'obésité générale avec un RR de maladie cardiovasculaire multiplié jusqu'à 2,9 (63).

Les conseils sur les habitudes alimentaires doivent aussi inclure une évaluation des facteurs de stress psychosociaux, d'hygiène du sommeil et d'autres obstacles individualisés (64).

1.3.2.6. L'ACTIVITE PHYSIQUE ET LA SEDENTARITE

Les nombreux avantages pour la santé de l'activité physique régulière sont bien établis (42,65), et l'activité physique est la pierre angulaire du maintien et de l'amélioration de la santé cardiovasculaire (66). De nombreuses données d'observation issues de méta-analyses et d'examen systématiques appuient les recommandations relatives à l'activité physique aérobie pour réduire le risque d'évènement cardiovasculaire (67). Cependant, il est recommandé aux personnes sédentaires qui commencent un programme d'exercices de commencer l'exercice à une intensité modérée (par ex. marche lente) et sur une durée faible et d'augmenter progressivement ces deux paramètres jusqu'aux niveaux recommandés (68). Un exercice supérieur à la pratique habituelle, en quantité ou en intensité, peut avoir des conséquences cardiovasculaires néfastes (69).

1.3.2.7. LES FACTEURS DE RISQUE SOCIO-ENVIRONNEMENTAUX

Les facteurs de risque socio-environnementaux ayant un impact sur le risque d'athérosclérose correspondent aux ressources économiques, au cadre éducatif, au cadre de vie, de travail, la pollution atmosphérique et sonore. Indirectement, la réglementation de la publicité des lieux de vente de tabac et de l'agro-alimentaire peut également jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose. Le dernier rapport de l'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines cite en partie les déterminants sociaux qui affectent l'observance des traitements et la prévalence des maladies liées à l'athérosclérose progressive (42). Ils comprennent la maladie mentale comorbide, le manque de littératie en santé, l'exposition à l'adversité (par exemple, la violence domestique/communautaire, les expositions à des traumatismes, les problèmes de sécurité), les difficultés financières, les conditions de logement inadéquates, le manque de sécurité alimentaire (c'est-à-dire l'accès à des aliments abordables et nutritifs) et un soutien social inadéquat (manque de disponibilité des services de santé).

En France, Santé Publique France rapportait en 2013 un taux de patients hospitalisés significativement plus élevé dans le quintile le plus défavorisé de la population française par rapport au moins défavorisé pour l'infarctus du myocarde (ratio $Q_5/Q_1=1,35$, IC95%: [1,31-1,38]) et l'AVC (1,14 [1,11-1,16]), tous âges confondus (70).

Pourtant, ces indicateurs de désavantage socio-économique ne sont pas encore pris en compte par les équations de risque de MCV existantes (71).

1.3.2.8. SCORE DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

Il existe plusieurs scores qui mesurent le risque cardiovasculaire global en prévention primaire. Le score de risque de Framingham estime le risque de développer une maladie coronaire sur une période de 10 ans et prend en compte le sexe, l'âge, le cholestérol, la tension artérielle, la présence de diabète, le statut tabagique (72). Il s'applique à une population américaine : une version française existe.

L'index SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) évalue le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans, lié à une artériosclérose, chez les individus apparemment en bonne santé, de 40 à 65 ans chez l'homme et de 50 à 65 ans chez la femme. L'index SCORE intègre quatre facteurs de risque : le sexe, l'âge, le statut tabagique, la pression artérielle systolique et la cholestérolémie totale (73).

1.4. FACTEURS ASSOCIES A LA LETALITE APRES UN SCA

Les facteurs associés à la létalité après un SCA ont été beaucoup moins étudiés. Les données des registres français montraient dans de précédents travaux que l'âge, les complications majeures (OR= 12.6 [7.8 ; 20.3] c'est à dire un arrêt cardiaque réanimé, un œdème aigu du poumon ou un choc cardiogénique) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée (OR= 7.0 [2.5 ; 19.5]) étaient les principaux facteurs associés à la létalité à 28 jours et à 1 an dans les analyses multivariées (74). D'autres études confirment ces résultats (75,76) et montrent également que l'admission par le service des urgences, le score de déprivation sociale et le sexe féminin (que nous détaillons dans la suite de ce manuscrit) sont associés à un risque de décès après un SCA plus élevé, en particulier à 3 jours (24).

1.5. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE A LA PHASE AIGUE

L'ÉlectroCardioGramme (ECG) est l'examen de première intention qu'il faut pratiquer dès que le diagnostic de SCA est suspecté.

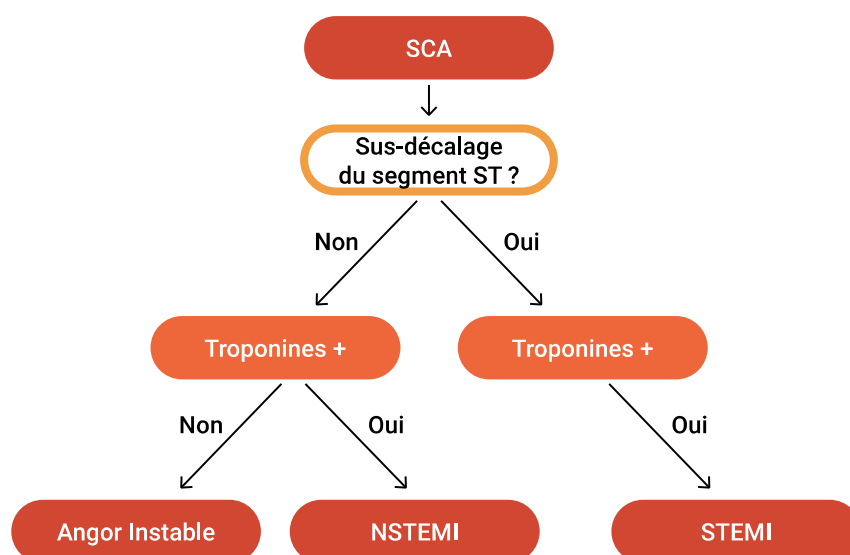
Les SCA sont classés sur la base de l'électrocardiogramme initial en :

- SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) qui définit une occlusion coronaire totale,
- SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA NST+) qui regroupe l'angor instable et les infarctus sans onde Q.

Les troponines sont des marqueurs spécifiques (non enzymatiques) de la nécrose myocardique. Leur dosage permet alors la différenciation en (figure 6) :

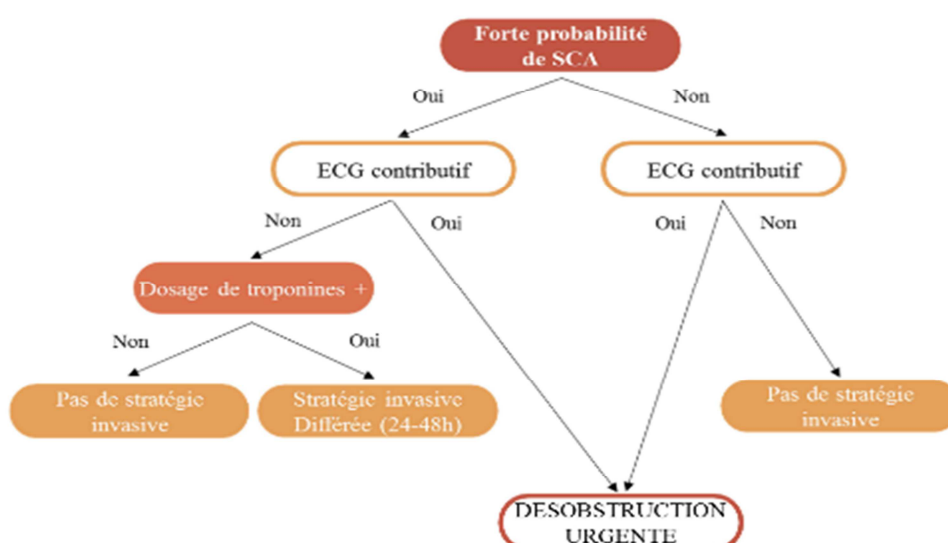
- Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage persistant de ST et troponines positives (STEMI) : SCA ST+, troponines +,
- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant de ST et troponines positives (NSTEMI) : SCA NST+, troponines +,
- Angor instable: SCA NST+, troponines - (77,78).

Figure 6 : Arbre diagnostique du type de SCA



Dès que le diagnostic est posé (ou fortement suspecté), le patient doit être hospitalisé en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) et bénéficier d'un monitoring de l'ECG.

Figure 7 : Arbre décisionnel pour la prescription d'une désobstruction coronaire pour un IDM



1.5.1. SCA STEMI

1.5.1.1. DIAGNOSTIC

Les STEMI traduisent une occlusion coronaire aiguë totale. Le diagnostic repose sur l'association d'une douleur précordiale persistante et d'un sus-décalage du segment ST. Les progrès de la biologie permettent le diagnostic d'une nécrose myocardique de moins de 1 gramme qui induit une élévation des troponines. La mise en évidence d'une élévation des troponines dans les suites d'un SCA permet de poser le diagnostic d'IDM. L'IDM peut être inaugural ou survenir chez un patient présentant des antécédents coronaires. Il est souvent précédé de crises angineuses récurrentes (angor instable). La douleur précordiale est le maître symptôme, elle est typiquement angineuse : rétrosternale, débute au niveau de la partie médiane ou gauche du précordium, en barre, constrictive, très violente, irradiant dans les avant-bras ou les poignets, les mâchoires, le dos ou les épaules avec sensation de mort imminente. La douleur peut être atypique : simple brûlure rétrosternale, douleur localisée à l'épigastre (IDM inférieur), aux bras, épaules, poignets, mâchoires, dos sans être associée à une douleur précordiale. Cette douleur survient au repos (ou après effort), elle est prolongée (>30 min). Elle est souvent violente, accompagnée de signes neurovégétatifs ou d'accompagnement : sueurs, éructations, nausées, vomissements.

1.5.1.2. PRISE EN CHARGE A LA PHASE AIGUË

L'objectif du traitement est de désobstruer le plus rapidement possible l'artère occluse pour limiter l'étendue de la nécrose myocardique et prévenir la survenue secondaire d'une insuffisance cardiaque (figure 7).

Selon les recommandations thérapeutiques de l'ESC 2017, la stratégie de reperfusion du STEMI dépend du délai depuis le début des symptômes. Les délais recommandés sont exprimés dans la figure 8.

Figure 8 : Délais recommandés de prise en charge du SCA à la phase aiguë

Intervalles	Objectifs
Premier contact médical – ECG diagnostique	≤ 10 minutes
Délai maximal attendu entre l'ECG et l'angioplastie primaire (passage du guide) pour proposer une angioplastie primaire	≤ 120 minutes
Délai maximal pour le passage du guide chez les patients se présentant dans un hôpital avec plateau interventionnel	≤ 60minutes
Délai maximal pour le passage du guide chez les patients transférés	≤ 90 minutes
Délai maximal ECG-injection IV du fibrinolytique pour les patients ne pouvant avoir une angioplastie primaire dans les temps	≤ 10 minutes
Délai entre injection du fibrinolytique et l'évaluation de son efficacité	60-90 minutes
Délai entre injection du fibrinolytique et la coronarographie (si fibrinolyse efficace)	2-24 heures

Deux stratégies de reperfusion sont possibles et le choix d'une stratégie par rapport à l'autre repose sur l'évaluation respective du rapport bénéfices/risques dans une situation clinique donnée.

L'angioplastie primaire est la technique la plus sûre et la plus efficace, puisqu'elle permet de rouvrir l'artère occluse dans près de 90 % des cas contre seulement 60 % pour la thrombolyse. L'utilisation de stents actifs récents est recommandée.

La réalisation de la thrombolyse a pour elle l'avantage de sa simplicité. Elle est réalisable en tous lieux du territoire. Son efficacité est optimale au cours des 3 premières heures qui suivent le début des symptômes. Le risque hémorragique intracérébral (entre 0,5 et 1 %) est inévitable malgré le respect strict des contre-indications.

En l'absence de complications, un inhibiteur de P2Y₁₂ puissant (prasugrel ou ticagrelor) ou du clopidogrel (si prasugrel et ticagrelor non disponibles ou contrindiqués) doivent être administrés avant (ou au plus tard au moment de) l'angioplastie et maintenus 12 mois. Sauf contre-indications, l'aspirine orale ou IV est recommandée dès que possible.

Une anticoagulation est recommandée en plus des antiagrégants pendant l'angioplastie primaire.

En association avec la fibrinolyse, le clopidogrel est l'inhibiteur de P2Y₁₂ privilégié et l'énoxaparine, l'anticoagulant recommandé.

Les bêta-bloquants IV sont indiqués si besoin pour contrôler la fréquence, en l'absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque et d'hypotension.

1.5.2. ANGOR OU NSTEMI

1.5.2.1. DIAGNOSTIC

L'angor ou le NSTEMI s'expriment par une symptomatologie douloureuse habituellement spontanée et transitoire. L'élévation des troponines n'est pas systématique. Le diagnostic peut être d'emblée évoqué devant un(e) :

- Angor spontané prolongé (> 20 min), régressif spontanément ou après absorption de trinitrine sublinguale (en particulier nocturne),
- Angor d'effort sévère (classe 3 de la Canadian Cardiovascular Society), *de novo crescendo*,
- Aggravation récente d'un angor jusque-là stable (angor d'effort ancien) mais qui survient depuis peu pour des efforts moins importants, ou qui cède plus lentement à l'arrêt de l'effort,
- Angor apparaissant moins d'un mois après la constitution d'un IDM.

1.5.2.2. PRISE EN CHARGE A LA PHASE AIGUË

Le traitement vise à prévenir le risque de survenue d'une occlusion coronaire aiguë.

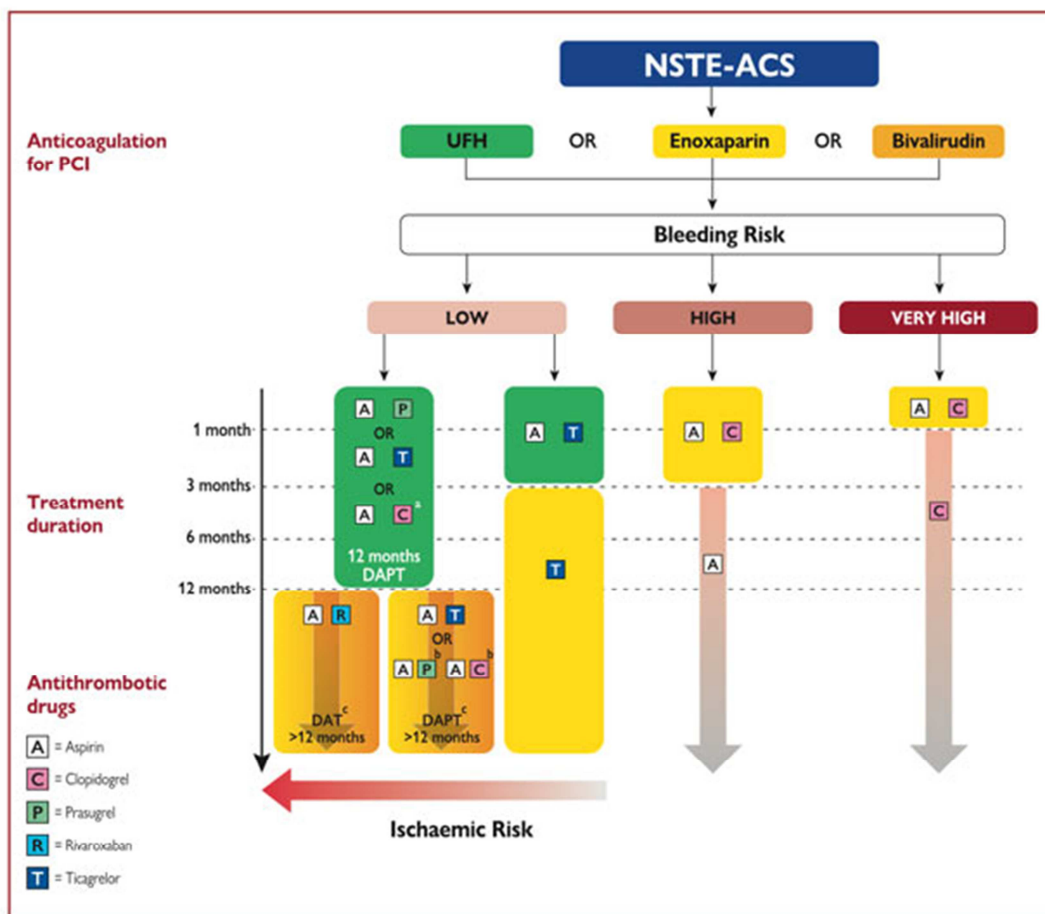
Les recommandations ESC 2020 (figure 9) préconisent qu'une coronarographie doit être réalisée dans les 24h pour tout patient avec un de ces critères :

- NSTEMI confirmé
- Modifications dynamiques du segment ST suggérant une ischémie
- Sus décalage ST transitoire
- Score de GRACE > 140. Le score GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) permet de classer le risque de mortalité des syndromes coronaires NST + à partir de l'âge, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la créatinine, de la classe Killip et de l'évènement.

Une angioplastie coronaire immédiate (<2h), avec ou sans pose de stent, est recommandée chez les patients présentant des critères de risque très élevée (instabilité hémodynamiques, arrêt cardiaque, arythmies menaçantes, insuffisance cardiaque liée au NSTEMI...).

Une angioplastie retardée (en comparaison à une angioplastie immédiate) peut être considérée chez les patients hémodynamiquement stables, réanimé après un arrêt cardiaque extra-hospitalier. Les anticoagulants (HNF, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux) sont prescrits (sauf cas particulier) dès le diagnostic posé et jusqu'à réalisation d'une coronarographie ou sortie du patient de l'hôpital. Les antiagrégants plaquettaires sont prescrits après avoir évalué le risque de survenue d'un accident hémorragique selon le schéma suivant.

Figure 9 : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge du NSTEMI; ESC 2020 (79)



UFH : Unfractionated therapy , DAT : Dual antithrombotic therapy , DAPT : Dual antiplatelet therapy

1.6. PRISE EN CHARGE EN SORTIE HOSPITALIERE DU SCA

La prise en charge en prévention secondaire est sensiblement identique pour tous les infarctus, avec ou sans sus-décalage du segment ST. Le traitement médicamenteux améliore la survie et la qualité de vie des patients, et comporte notamment aspirine, bêta-bloquants, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec ou sans clopidogrel.

En cas de tabagisme, l'évaluation de la dépendance doit être réalisée, et un traitement nicotinique substitutif doit être proposé au patient en cas de symptômes de sevrage tabagique. L'ordonnance

de sortie comportera alors la prescription de l'arrêt du tabac, et une consultation spécialisée sera organisée après la sortie.

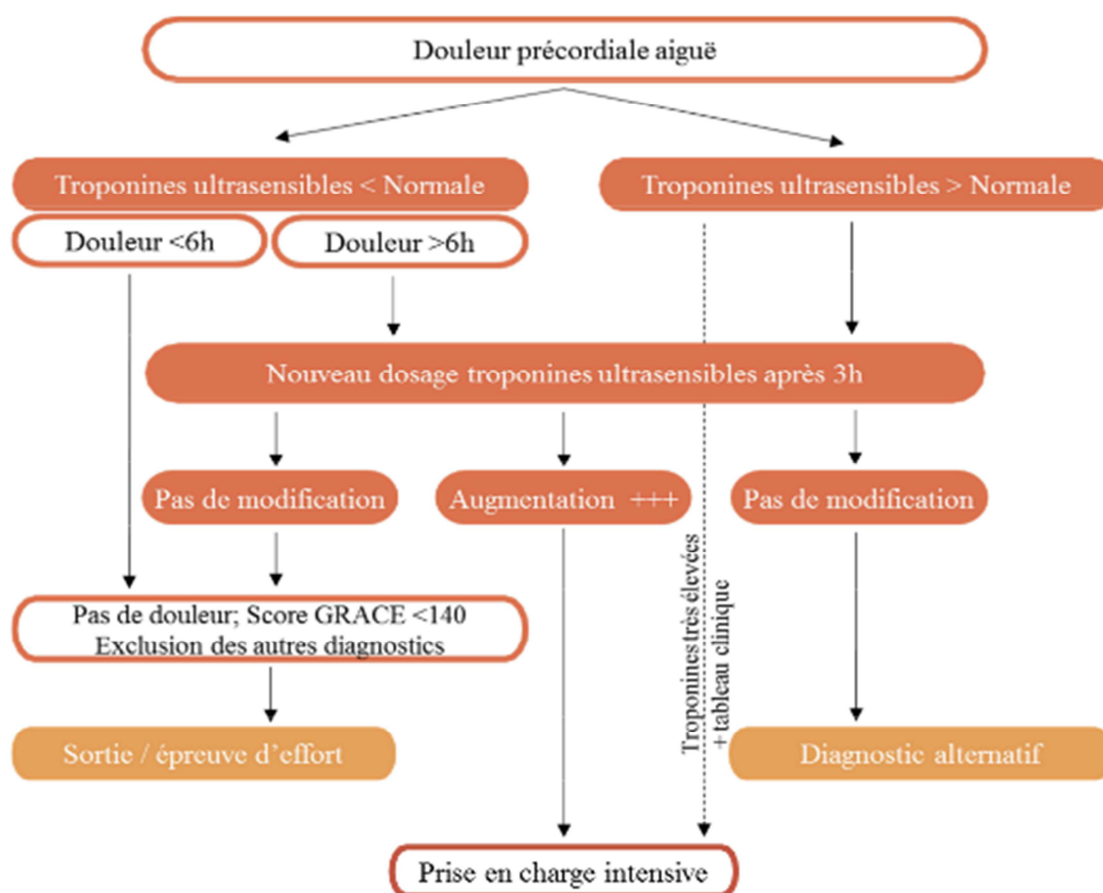
En cas de diabète, protéinurie et microalbuminurie doivent être recherchées, et un suivi spécialisé doit être programmé après le séjour. Une ordonnance pour bilan lipidique à réaliser entre 1 et 3 mois est remise au patient (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, TG).

Une rééducation cardiaque adaptée au cas par cas est programmée dans 50 % des cas en général. Ces structures pluri-professionnelles jouent un rôle clé dans le développement d'une prise en charge graduée des patients, selon le degré de la maladie athéromateuse. Leur nombre n'a cessé de se multiplier ces dernières années, il en existe aujourd'hui 1700 en France.

1.7. ÉVOLUTION DES TECHNIQUES ET DES RECOMMANDATIONS DEPUIS 2006

- La mesure de la troponine cardiaque ultrasensible a significativement modifié le diagnostic. La cinétique et l'amplitude des variations de celle-ci permettent d'établir ou d'éliminer le diagnostic en moins de 3 heures. De récentes publications montrent que la très grande sensibilité du test permet de détecter beaucoup plus précocement la mort cellulaire. Lorsque la troponine ultrasensible demeure négative à 3 heures, on peut raisonnablement éliminer la présence d'un IDM. En revanche, une troponine ultrasensible élevée à l'admission et sans variation à la 3e heure ne peut être considérée comme un critère diagnostique. Dans cette perspective, il est recommandé d'envisager des diagnostics alternatifs (figure 10).

Figure 10 : Algorithme de la stratégie de prise en charge d'un SCA en fonction du dosage des troponines ultrasensibles



- Concernant les traitements initiés à la phase aiguë d'un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, l'aspirine doit être prescrite chez tous les patients n'ayant pas de contre-indication à la dose initiale de 150-300 mg. La dose d'entretien de l'aspirine est désormais formellement fixée à 75/100 mg/j maximum depuis la publication des données de l'essai CURRENT (80).
- Un antiagrégant plaquettaire tel que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor doit être prescrit conjointement à l'aspirine le plus tôt possible. Le délai d'action du prasugrel et du ticagrelor est plus court et le niveau d'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenu est beaucoup plus élevé qu'avec le clopidogrel. Cela confère à ces deux nouveaux médicaments une rapidité d'action et une efficacité supérieure à celle du clopidogrel.
- La mise en place des stents actifs fait également partie des nouveautés des 20 dernières années. Les stents actifs, par rapport aux stents nus apportent une diminution du taux de re-sténose et de gestes de nouvelle revascularisation. Selon le rapport de la HAS sur le bon usage des stents actifs, le choix de la gamme de matériel dépend des caractéristiques cliniques et lésionnelles. Une concertation médico-chirurgicale est nécessaire dans certains cas particuliers de lésions monotronculaires et dans les lésions pluritronculaires (81).

- Une nouvelle classe de médicaments a récemment complété l'arsenal thérapeutique visant à normaliser les taux de cholestérol : les inhibiteurs de PCSK9. Cette classe thérapeutique, disponible depuis quelques années, a pu être développée dans la foulée de la découverte du gène *PCSK9*. La mutation de ce gène est associée à une baisse de 30 % du taux de LDL-c. Des anticorps (alirocumab, évolocumab) ont été développés pour bloquer la protéine codée par ce gène, dont la présence limite physiologiquement la capacité d'élimination du LDL-c par ses récepteurs spécifiques. Les données des essais cliniques décrivent une réduction d'environ 70 % des taux élevés de LDL-c dans les familles concernées par l'hypercholestérolémie familiale, en association aux statines.

1.8. DIFFERENCES DE LETALITE ET DE PRISE EN CHARGE SELON LE SEXE

Les données de la littérature décrivent des caractéristiques cliniques, une prise en charge et une létalité différente en fonction du sexe (24,82–85). Les femmes sont généralement plus âgées que les hommes lors d'une hospitalisation pour un SCA, présentent plus fréquemment des symptômes atypiques (86,87) qui retardent le diagnostic et, par conséquent, l'initiation des soins et des traitements de reperfusion (88–90). C'est ainsi qu'une étude, menée sur les bases de données médico-administratives françaises entre 2010 et 2015, montrait une létalité plus élevée chez les femmes que chez les hommes : parmi les patients décédés atteints d'un STEMI, 63 % des femmes et 59 % des hommes décédaient dans les 30 premiers jours après l'admission à l'hôpital. Le sexe féminin était associé à des taux de létalité beaucoup plus élevés à 3 jours, mais à des taux de létalité plus faibles entre 31 et 365 jours. Le registre e-MUST montrait également que les femmes avaient une mortalité hospitalière plus élevée après un STEMI, même après ajustement sur le délai avant consultation (91). D'autres études confirment ces résultats et montrent que, les femmes ont des taux de mortalité liés à l'infarctus aigu du myocarde plus élevés que les hommes (92,93).

Concernant les différences de prise en charge selon le sexe, plusieurs études ont rapporté qu'un risque hémorragique plus élevé chez les femmes pouvait expliquer la différence de prescription des antiagrégants plaquettaires entre les hommes et les femmes (94,95). D'autres ont également observé moins d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et moins de statines prescrites à la sortie (96,97). Sans explication probante, la prise en charge lipidique des femmes est, depuis longtemps, moins agressive que celle des hommes avec notamment, moins de patientes aux cibles recommandées de LDL-cholestérol, que les hommes (98).

Plusieurs rapports décrivent des services de réadaptation cardiaque sous-utilisés, particulièrement chez la femme (99). Selon plusieurs revues, l'absence de parcours de soins standardisés, le statut socio-économique et les facteurs de confusions tels que l'âge contribuent à cette tendance (99).

Une actualisation de ces analyses selon le sexe, depuis les évolutions récentes des techniques diagnostiques, l'amélioration de l'arsenal thérapeutique et l'optimisation du parcours de soin, est donc nécessaire.

1.9. DIFFERENCES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC SCA INCIDENT ET RECIDIVANT

Entre 12 % et 42 % des patients hospitalisés pour un SCA ont déjà subi un événement coronarien (89–94). Les quelques études à avoir comparé les patients avec un SCA incident par rapport à un SCA récurrent se sont limitées à l'étude des facteurs de risque, des soins cliniques en phase aiguë et des taux de mortalité (100–109). Par rapport aux patients hospitalisés pour un événement incident, les patients hospitalisés pour un SCA récidivant ont généralement des prévalences plus élevées de diabète, d'hyperlipidémie, d'hypertension et de maladie vasculaire et donc un mauvais pronostic (102–109).

Comme attendu, ces patients étaient plus susceptibles de prendre des thérapeutiques de prévention secondaire, contrôlant ces facteurs de risque, au moment de leur présentation à l'hôpital (101,104,107,109). Cependant, très peu d'études ont exploré les traitements médicamenteux avant et après l'admission à l'hôpital et d'autres types de soins médicaux (revascularisation, rééducation fonctionnelle etc...) dans ce cadre. De plus, il existe des différences de critères d'inclusion (par exemple : étude parmi les STEMI uniquement) et les sources de données (bases de données hospitalières, études de cohorte, essais cliniques et registres de population) entre les études (106,108,110).

CONCLUSION

Du fait du vieillissement de la population, l'impact des SCA en santé publique ne cesse de croître, à l'origine d'un grand nombre de décès prématurés et de réadmissions hospitalières (22). Des différences de caractéristiques cliniques, de prise en charge et de létalité semblent exister en fonction du sexe et des antécédents coronaires des patients qui nécessitent d'être explorés sur des données récentes en population. Les enjeux actuels sont donc de mieux connaître les facteurs pronostic des SCA afin d'élaborer des stratégies d'amélioration de sa prise en charge et de la qualité des soins.

2. L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC)

L'accident vasculaire cérébral est une maladie grave en raison du grand nombre de décès prématurés et des complications qu'il provoque chez de nombreux survivants. Il induit une charge importante sur les familles, les soignants et les services de santé (111).

L'AVC est caractérisé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) selon la définition suivante : *“rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than that of vascular origin”* (111) : développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale, durant plus de 24 heures ou conduisant au décès, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire.

2.1. PHYSIOPATHOLOGIE

Nous distinguons deux grands types d'AVC : les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques qui sont caractérisés par des mécanismes physiopathologiques différents, bien que les symptômes puissent être similaires.

2.1.1. L'AVC ISCHEMIQUE

L'AVC ischémique correspond à l'occlusion partielle ou complète d'un vaisseau cérébral à l'origine de l'arrêt de la vascularisation, ainsi que des apports en oxygène et en glucose aux tissus cérébraux situés après l'obstruction et conduisant à leur nécrose. Les AVC ischémiques regroupent 5 types d'AVC, selon la classification TOAST (112,113) :

- Les infarctus cardio-emboliques. Ils sont la conséquence d'une atteinte du myocarde, fonctionnelle ou morphologique. Les embols sont directement émis depuis le cœur, remontent via la circulation artérielle vers le cerveau, où ils obstruent les artères et provoquent une ischémie.
- Les athéroscléroses des grosses artères. Elles sont dues à deux principaux mécanismes :
 - *thromboembolique* : fragmentation d'un thrombus sur plaque, puis occlusion d'une artère distale,
 - *thrombotique* : occlusion artérielle directement au contact de la plaque.
- Les AVC lacunaires. Ce sont de petits infarctus profonds, provoqués par l'occlusion d'une artériole perforante. Leur principal facteur de risque est l'HTA.
- Les AVC d'autres causes. Ils regroupent les dissections artérielles et vascularites.
- Les AVC de causes indéterminées. Ils désignent :

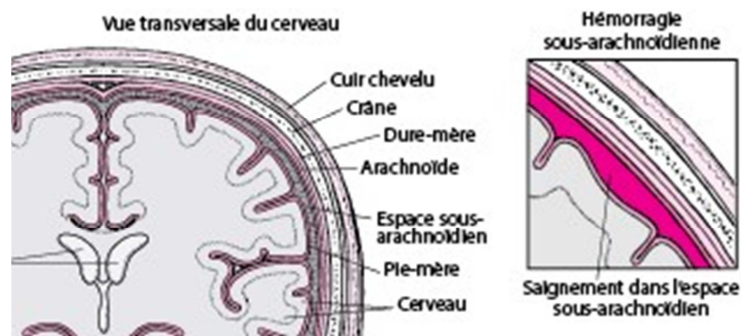
- les causes pour lesquelles sont impliquées deux étiologies ou plus,
- les causes dont l'exploration, bien que complète, n'a pas pu retrouver d'explication,
- les causes dont l'exploration était incomplète.

Ces différents sous-types d'AVC ischémiques sont retrouvés dans des proportions variables, les AVC cardio-emboliques représentant la majorité des AVC ischémiques (114–117).

2.1.2. L'AVC HÉMORRAGIQUE

Les AVC hémorragiques se manifestent par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Ils regroupent les hémorragies intracérébrales qui surviennent sans cause traumatique apparente et les hémorragies méningées ou sous arachnoïdiennes, lorsqu'elles ont lieu dans l'espace entre la pie mère et la membrane arachnoïde (118).

Figure 11 : Schéma des méninges



Les hémorragies intra-cérébrales peuvent être, entre autres, la conséquence d'une microangiopathie associée à une HTA chronique, de la rupture d'une malformation vasculaire, d'un trouble de l'hémostase congénital ou acquis (suite à la consommation d'anticoagulants, ou à un alcoolisme chronique), d'une tumeur cérébrale.

2.1.3. L'ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE (AIT)

L'Accident ischémique transitoire (AIT) est un déficit transitoire souvent lié à une ischémie cérébrale ou rétinienne sans signe d'AVC à l'imagerie. Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur l'interrogatoire. Il nécessite néanmoins de réaliser une imagerie cérébrale pour éliminer d'autres causes de déficit neurologique transitoire.

2.2. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

2.2.1. INCIDENCE

À travers le monde, on dénombre 16 millions de nouveaux cas d'AVC chaque année, responsables de 6,6 millions de décès (119,120). Des disparités d'incidence annuelle des AVC ont été mises en évidence entre les pays, variant de 113 à 410 cas/100 000 personnes/an. En effet, il existe un gradient décroissant nord-sud et est-ouest qui implique probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux encore mal identifiés.

En France, les trois registres des AVC couvrant respectivement les villes de Lille, Lomme, Hellemmes, la ville de Dijon, et le pays de Brest ont observé une incidence annuelle globale, standardisée sur l'âge de la population française, de 262/100 000 habitants chez les 35 ans et plus, pour la période 2008-2012 (298 à Lille, 256 à Brest et 248 à Dijon) (121). Avant 2008, la surveillance épidémiologique des AVC reposait sur les données recueillies par le registre des AVC de Dijon dont les données d'incidence annuelle, standardisée sur l'âge de la population européenne, faisaient état de 89/100 000 habitants par an chez les 18 ans et plus, pour la période 2003-2011 (122).

Bien que l'incidence globale des AVC diminue (122) grâce à l'amélioration de la prévention primaire, le nombre absolu d'AVC continue d'augmenter en raison du vieillissement de la population. Les données de l'OMS disponibles, estiment que le nombre annuel d'AVC incidents dans le monde passera de 16 millions en 2005 à 23 millions en 2030. En France, les travaux du registre des AVC de Dijon confirment ces prédictions (123,124). Par ailleurs, d'autres travaux montrent que l'incidence des AVC est en augmentation chez les adultes de moins de 55 ans en France (125) soulignant le poids que représente encore cette maladie et l'importance de maintenir une surveillance précise de ces évènements.

2.2.2. MORTALITE

Le Global Burden of Disease donnait en 2013 l'AVC comme la deuxième cause de mortalité responsable de 12 % des décès dans le monde (126,127). En France, l'AVC est la cause initiale de décès de 31 346 certificats de décès chaque année (128) dont 18 343 chez la femme constituant ainsi la première cause de mortalité chez la femme.

2.2.3. LETALITE

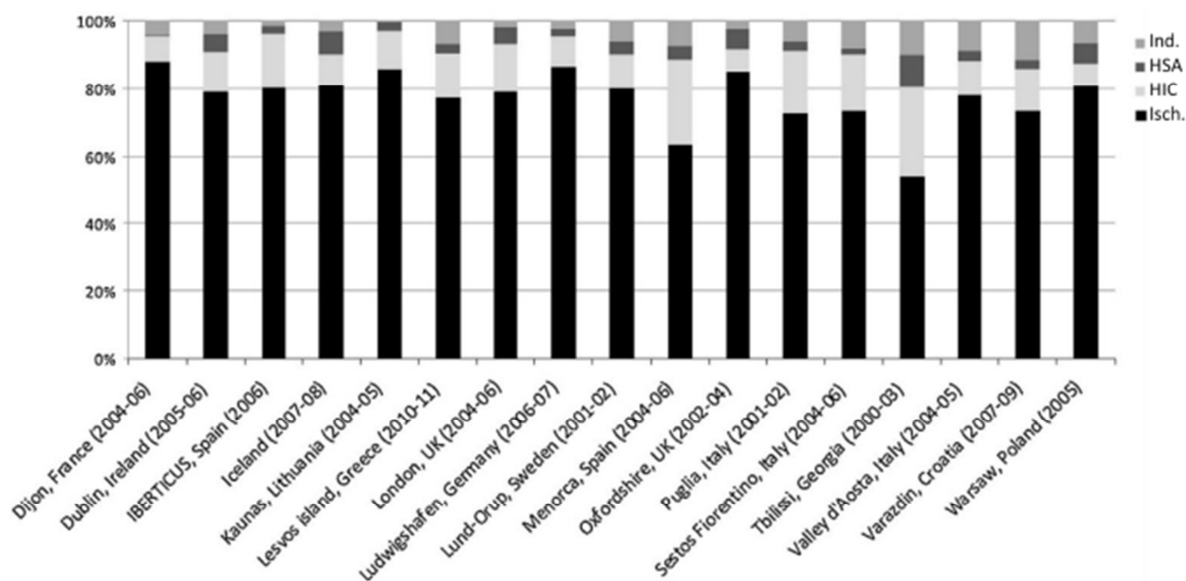
2.2.3.1. LETALITE DES AVC ISCHEMIQUES ET HEMORRAGIQUES

La létalité après un AVC dépend directement de l'étiologie et des mécanismes physiopathologiques de ceux-ci (128–130). En France, la létalité à 30 jours parmi les AVC hospitalisés entre 2010 et 2015, variait de 11 % pour les AVC ischémiques à 34 % pour les hémorragies intra-cérébrales et 19 % pour les hémorragies sous-arachnoïdiennes (131). La létalité à 1 an atteignait 46 % pour les hémorragies intra-cérébrales, 26 % pour les hémorragies sous-arachnoïdiennes et 23 % pour les AVC ischémiques (131). Des taux de létalité à 28 jours plus élevés chez la femme étaient observés par les trois registres d'AVC français entre 2008 et 2012 (121).

2.2.3.2. LETALITE SELON LE SOUS TYPE D'AVC ISCHEMIQUE

La distribution des sous-types d'AVC varie de 55 % à 90 % pour les AVC ischémiques et de 10 % à 30 % pour les AVC hémorragiques selon les registres de population d'AVC en Europe (figure 12) (130).

Figure 12 : Répartition des types d'AVC incidents au sein des registres populationnels des AVC Européens (130)



Ind. : AVC indéterminé ; HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne ; HIC : hémorragie intracérébrale ; Isch. : AVC ischémique.

Ces données ont été confirmées par de nombreuses études hospitalières et en population. Parmi les AVC ischémiques, les AVC des grosses artères et les AVC lacunaires sont les moins représentés, tandis que les AVC cardio-emboliques et les AVC de cause indéterminée sont les plus fréquents (114,132,133).

Les publications européennes ont rapporté des taux de létalité divergents en fonction de l'étiologie de l'AVC ischémique. À 28 jours, ils se situent entre 3 % et 17 % après un AVC des grosses artères, entre 1 % et 4 % après un AVC lacunaire, entre 13 % et 26 % pour les AVC de causes indéterminées (134–141). Enfin, les AVC cardio-emboliques semblent avoir les taux de létalité à 28 jours les plus élevés, compris entre 17 % et 30 %. Ces taux varient selon les approches méthodologiques et les critères d'inclusion choisis tels que l'âge de la population ou encore la classification de l'étiologie de l'AVC. Ces disparités géographiques peuvent également être attribuées aux différences de statut socioéconomique de la population ou à des politiques de prises en charge différentes (130,139,142–144). De plus, pour les AVC ischémiques, les différences de fréquence de leurs sous types contribuent également à la variabilité des taux de létalité au niveau de la population.

2.2.4. APPORT DES REGISTRES DES AVC

En France, la majorité des patients qui font un AVC sont hospitalisés. Il semblerait pourtant qu'une part des patients victimes d'AVC ne soit pas admis à l'hôpital (132). Néanmoins, la grande majorité des études sur les AVC s'appuient sur des registres hospitaliers (145–147). L'incidence annuelle globale des AVC hospitalisés s'élevait à 167 pour 100 000 en 2014 (128,148,149). Des différences ont été mises en évidence entre les patients hospitalisés et non hospitalisés, les études en milieu hospitalier incluant plus fréquemment des AVC graves, avec une mortalité plus élevée et survenant chez des patients plus jeunes, comparativement aux études en population (149). Les registres de population permettent de recueillir des données complètes de tous les événements mortels, quel que soit le lieu du décès, contrairement aux données hospitalières, aux systèmes d'information médico-administratifs ou aux bases de données de réanimation, qui sont principalement centrées sur les événements hospitaliers.

2.3. FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UN AVC

Les AVC ischémiques et hémorragiques partagent un certain nombre de facteurs de risque, bien que le RR de chacun de ces facteurs de risque puisse être différent selon leur étiologie (150).

2.3.1. FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES

2.3.1.1. LE SEXE

D'après les données du registre de Lille, les taux d'attaques globaux étaient similaires chez les hommes et les femmes (323 contre 344 pour 100 000 par an, respectivement, $P = 0,14$), entre 2008 et 2015. Ils étaient cependant plus faibles chez les femmes que chez les hommes de moins de 75 ans, mais étaient similaires dans les 2 sexes après 75 ans. Après ajustement sur l'âge, les femmes présentaient un risque d'AVC inférieur à celui des hommes avec un RR de 0,72 [0,55-0,94] (151).

2.3.1.2. L'ÂGE

L'âge est associé à une augmentation du risque de faire un AVC. Ainsi, après 55 ans, le risque d'AVC double à chaque décennie (152). Ce risque est multiplié par 1.66 chez les hommes et 1.93 chez les femmes pour 10 années d'âge supplémentaires.

2.3.1.3. LES FACTEURS GENETIQUES

Un antécédent familial paternel ou maternel d'AVC multiplie le risque par deux. En dehors des rares maladies monogéniques, il pourrait exister des interactions complexes avec le sexe, non expliquées par une transmission génétique classique. Ainsi, l'étude d'une cohorte de patient d'Oxford a montré que les femmes ayant un AVC ischémique ou un AIT avaient plus souvent un antécédent maternel que paternel d'AVC, alors que chez les hommes, les antécédents maternels et paternels avaient la même prévalence (153).

2.3.2. FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

2.3.2.1. LE TABAC

L'association entre tabagisme et risque d'AVC a souvent été démontrée. Il s'agit d'un facteur de risque bien documenté d'athérosclérose et il existe une relation dose-effet entre consommation de tabac et risque d'AVC ischémique. Une méta-analyse de 32 études montrait que les fumeurs avaient un risque d'AVC ischémique multiplié par deux environ (154).

Enfin, il existe une interaction (ou effet synergique) entre tabac et certaines contraceptions hormonales (155).

2.3.2.2. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'HTA représente le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé chez les patients victimes d'un AVC. Une élévation de la pression artérielle systolique était associée à une augmentation du risque d'AVC toutes causes (156). En effet, les études de Framingham ont mis en évidence qu'une pression artérielle systolique supérieure à 160 mm Hg était associée à une augmentation du RR d'AVC de 1.91 chez les hommes et de 1.68 chez les femmes de 55 à 84 ans. La relation forte existant entre l'âge et la fréquence de l'HTA explique en partie l'incidence élevée des AVC chez les sujets les plus âgés.

2.3.2.3. LE DIABETE

Le DT2 est un facteur de risque bien établi d'AVC ischémique qui multiplie le risque par un facteur allant de 1,8 à 6 (157). Le diabète de type 2 est donc un véritable défi dans le cadre de la prévention primaire des AVC. Certaines études épidémiologiques montrent, de plus, que la prévalence mondiale du diabète augmente. Une étude française en population montrait cependant que la prévalence du diabète sucré ne variait pas significativement entre 1995 et 2013 chez les hommes (10,1% en 2013) et même diminuait significativement chez les femmes jusqu'à 5,4% (158).

2.3.2.4. LA FIBRILLATION ATRIALE

Il existe une association significative entre fibrillation atriale (FA) et survenue de l'AVC avec un risque relatif de 1.83 chez les hommes et 3.16 chez les femmes à 10 ans.

L'impact de la FA sur la survenue de l'AVC a été estimée, montrant que le risque attribuable à une FA augmentait significativement avec l'âge, passant de 1,5 % chez les sujets âgés de 50 à 59 ans à 23,5 % dans la tranche d'âge 80-89 ans (159). Ce risque était également augmenté en cas d'HTA, d'antécédent d'AVC ou d'AIT, de diabète. Par ailleurs, la FA représente aussi plus de 50% des causes d'AVC cardioemboliques (160).

Cependant, une étude suggérait que la FA était souvent diagnostiquée des années après un AVC ischémique. Cette observation remet en cause la relation causale unidirectionnelle entre la FA et l'AVC et suggère qu'une relation inverse est également possible (161).

2.4. FACTEURS ASSOCIES A LA LETALITE APRES UN AVC

L'âge et la gravité de l'AVC sont les facteurs associés à la létalité les plus décrits dans la littérature (3 mois après l'évènement, l'OR de l'âge est compris entre 1.0 et 1.1 ; l'OR du NIHSS est compris entre 1.1 et 1.2) (136–138).

Selon une étude publiée en 2020, la FA chez les patients victimes d'un AVC ischémique était associée à une létalité hospitalière plus élevée (OR = 1,30 [1,28-;1,31], $p < 0,001$) (162,163). D'autres facteurs associés à la mortalité après un AVC, tels qu'un faible statut socio-économique, une admission en unité de soins intensifs, la présence de complications, les maladies coronariennes, l'HTA, la classification TOAST ont également été évoqués (138). Des études complémentaires sur le pronostic après un AVC en population et les facteurs associés restent toutefois nécessaires.

2.5. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Un AVC doit être évoqué devant l'apparition d'un déficit neurologique focal d'apparition soudaine. Seules les pertes de fonctions (motricité, sensibilité, vision, audition, langage...) sont à prendre en compte. Le plus souvent, le déficit neurologique focal apparaît sans prodrome et est d'emblée d'intensité maximale (en moins de 2 minutes). Depuis le plan AVC 2010-2014, le parcours de soin d'un patient qui fait un AVC est bien déterminé et se décompose en plusieurs étapes successives.

2.5.1. L'APPEL AU SAMU

Toute suspicion d'AVC nécessite un appel téléphonique immédiat au SAMU 15. Le transport médicalisé doit cependant être réservé aux patients pour lesquels un trouble de la vigilance ou une défaillance cardio-respiratoire sont rapportés. L'AVC justifie ensuite une hospitalisation en urgence en unité neurovasculaire (UNV) pour confirmation du diagnostic par imagerie cérébrale, prise en charge thérapeutique et bilan étiologique.

2.5.2. L'ADMISSION EN UNV

Le pronostic immédiat (vital) et le pronostic ultérieur (fonctionnel) dépendent de la rapidité et de la qualité de la prise en charge. L'admission en UNV améliore la qualité de prise en charge des soins des patients au cours des 48 premières heures et diminue le risque absolu de décès ou d'invalidité grave (164). Depuis leur déploiement en 2003, 146 UNV ont été créées en France.

L'IRM est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'AVC. En cas de non-accessibilité, un scanner peut être réalisé. Le National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) est déterminé à l'entrée. Il s'agit d'un score diagnostique et de gravité des AVC qui permet de mesurer l'intensité des signes neurologiques pour en surveiller l'évolution et en estimer la gravité. Il est basé sur le recueil de 15 items neurologiques cliniques et permet une évaluation précise et rapide des déficits observés. Il a à la fois une fonction quantitative et une fonction pronostique avec une corrélation avec le volume de l'infarctus cérébral. Il y a peu de différence de cotation inter observateurs. Un score NIHSS entre 1

et 4 signifie un AVC mineur, entre 5 et 15 un AVC modéré, entre 15 et 20 un AVC sévère, et au-dessus de 20 points, un AVC grave.

2.5.3. LES TECHNIQUES DE REPERFUSION

Dans les 4h30 après les premiers symptômes, le patient pourra bénéficier d'une thrombolyse intraveineuse pour détruire le caillot. Dans les 6h et jusqu'à 24h après les premiers symptômes, dans le cas d'une athérosclérose des grosses artères, le patient pourra bénéficier d'une thrombectomie mécanique pour retirer le caillot (165–167).

2.5.4. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

En cas d'AVC ischémique, un traitement anti thrombotique (clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine) pourra être prescrit dès l'arrivée ou, en cas de thrombolyse, ou au décours de l'imagerie de contrôle effectuée à un délai de 24 heures.

En prévention d'une complication thromboembolique, une héparine à doses isocoagulantes pourra être prescrite, en cas d'alitement.

En cas de FA, les anticoagulants oraux–AVK, l'antithrombine (dabigatran), les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) constituent le traitement de référence. Les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) et anti-thrombine (dabigatran) présentent un suivi plus simple, un risque hémorragique cérébral moindre et ont une efficacité identique à celle des AVK. Ils doivent donc être proposés en première intention. Ils sont contre-indiqués en cas de prothèses valvulaires mécaniques, fibrillation atriale valvulaire (rétrécissement mitral) ou d'insuffisance rénale sévère. La prescription des anticoagulants doit toujours tenir compte des risques hémorragiques. Ce risque pourra être évalué par le score HAS-BLED (168) .

2.5.5. LA REEDUCATION FONCTIONNELLE

La rééducation repose sur un travail conjoint d'équipes pluridisciplinaires. Elle est débutée précocement afin de limiter le handicap, avec l'aide des kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues... L'objectif est de regagner un maximum d'autonomie. Les conditions du retour à domicile ou le changement de domicile sont préparés avec l'accompagnement de l'assistante sociale.

CONCLUSION

Ainsi, en raison du grand nombre de décès prématurés mais aussi de l'invalidité et de la dépendance qu'il provoque chez de nombreux survivants, l'AVC représente un large fardeau pour les familles et nos sociétés. Du fait du vieillissement de la population, on observe une augmentation chaque année du nombre absolu de personnes handicapées des suites d'un AVC (126,127). C'est pourquoi la prévention secondaire de cet événement attire de plus en plus l'attention des autorités pour réduire la mortalité, le risque de récurrence et les séquelles des AVC. Les enjeux actuels sont donc de mieux connaître les facteurs épidémiologiques du pronostic des AVC afin d'élaborer des stratégies d'amélioration de la prise en charge et de la qualité des soins pendant la phase aiguë de l'AVC.

OBJECTIFS

Afin d'allonger l'espérance de vie sans complication, il est essentiel de pouvoir suivre grâce à un enregistrement continu des indicateurs épidémiologiques par les registres, l'état de santé de la population française et l'impact des mesures de prévention engagées par les agences gouvernementales. Les prises en charge à la phase aiguë et secondaires des AVC et des SCA évoluant rapidement, notamment grâce au développement de nouvelles méthodes diagnostiques et de nouvelles thérapeutiques, il est essentiel de pouvoir contrôler l'impact potentiel de ces innovations sur le pronostic de ces 2 évènements vasculaires aigus dans la vie réelle.

Mon objectif dans le cadre de cette thèse était de caractériser le pronostic (survie et récurrence) des AVC et des SCA en population selon 3 axes de travail. Dans un premier temps, nous avons étudié **la létalité après un AVC** dans le registre des AVC de Lille. Dans un second temps nous avons caractérisé **la létalité après un SCA** dans les registres français des SCA. Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient survécu à leur SCA pour étudier **le risque de récurrence après un premier SCA** dans les registres français des SCA.

AXE 1 : LETALITE A 28 JOURS APRES UN AVC EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

En France, la mortalité par AVC a été principalement étudiée par le registre des AVC de Dijon limitant l'extrapolation au territoire français. Elle a également été étudiée à partir des bases de données médico-administratives (169,170). Ces dernières ne contiennent pas de données sur les évènements extrahospitaliers. De plus, l'étiologie de l'AVC, qui influe significativement sur le pronostic vital, est peu prise en compte dans ces bases médico-administratives. (129,170).

Quelques données en population ont détaillé les caractéristiques démographiques, la prévalence des facteurs de risque (114,116,134,135,145–147,171–182) et la létalité (114,136–138,182–184) des différents sous-types d'AVC ischémiques. Peu ont décrit les traitements et les facteurs de risque associés à la létalité à 28 jours selon l'étiologie précise de l'AVC ischémique (114,181,185,186).

Afin de préciser les dynamiques d'évolution des AVC et leurs conséquences sur la survie, notamment en fonction de leurs étiologies, une connaissance précise du pronostic à court terme des AVC et de leur létalité en fonction de l'étiologie est essentielle. **Les objectifs de notre étude étaient donc (i) de mesurer et de comparer la létalité à 28 jours et la prise en charge des AVC, en fonction de leur étiologie et (ii) d'identifier les facteurs associés à la létalité dans une région française où le risque vasculaire est élevé (Lille).**

AXE 2 : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES SCA ET DE LEUR LETALITE ENTRE 2006 ET 2016

La prise en charge des SCA n'a cessé d'évoluer ces dernières décennies. Les observatoires hospitaliers FAST-MI ont documenté une réduction du délai de reperfusion et une amélioration de la prise en charge médicale. Puis de nouvelles thérapeutiques sont venues élargir le panel disponible, telles que la mise en place des stents actifs ou encore l'apparition sur le marché, de nouvelles générations d'anticoagulants oraux, ainsi que de nouvelles générations d'antiagrégants plaquettaires avec une rapidité d'action et une efficacité supérieure à celle du clopidogrel.

Par ailleurs, les données de la littérature décrivent des caractéristiques cliniques, une prise en charge et une létalité différentes en fonction du sexe (24,82-85). Les femmes sont généralement plus âgées que les hommes lors d'une hospitalisation pour un SCA, présentent plus fréquemment des symptômes atypiques (86,87) et donc un retard de prise en charge (88-90) et des prescriptions moins optimales que pour les hommes (96).

Suite aux avancées thérapeutiques récentes, une connaissance précise des évolutions de la prise en charge thérapeutique des SCA en fonction du sexe et de leur conséquence sur la survie est indispensable. **L'objectif de notre étude était donc d'analyser l'évolution sur 10 ans des caractéristiques des SCA, de leur létalité et de leur prise en charge en fonction du sexe dans 3 régions françaises à risque contrasté.**

AXE 3 : CARACTERISATION DES RECIDIVES APRES LA SURVENUE D'UN SCA

OBJECTIF 1 : RISQUE DE PREMIERE RECIDIVE APRES UN SCA INCIDENT

Les taux de récidives après un SCA varient selon les études en fonction des différentes approches méthodologiques : critères d'inclusion de la population, critères d'âge, types d'événements coronaires relevés. Les disparités géographiques peuvent également expliquer ces variations et peuvent être attribuées aux différences de statut socio-économique de la population ou aux stratégies nationales de prise en charge.

De plus, peu d'études ont étudié le risque de récidive à long terme après un événement incident (premier événement) et en fonction des caractéristiques précises de cet événement (STEMI / NSTEMI / Angor). Pourtant, les connaissances sur le risque de récidive à long terme sont d'un grand intérêt car elles permettent d'améliorer l'organisation du parcours de soin.

Les objectifs de cette étude étaient (i) d'estimer le risque de récidive à long terme après un premier SCA, (ii) d'identifier les facteurs associés, et (iii) d'évaluer l'évolution de ces taux dans le temps.

OBJECTIF 2 : COMPARAISON DES EVENEMENTS INCIDENTS ET DES RECIDIVES DE SCA

Les facteurs de risque, les soins cliniques en phase aiguë et les taux de mortalité semblent différer entre les cas incidents et les cas récurrents (100–109). Cependant, très peu d'études ont exploré l'impact des prescriptions avant et après l'admission à l'hôpital ou encore la prescription de rééducation fonctionnelle des cas incidents et récurrents de SCA (101,104,107,109). De plus, il existe de nombreuses différences méthodologiques entre les études concernant les critères d'inclusion (la plupart ne considèrent que les cas de STEMI) et les sources de données (bases de données hospitalières, études de cohorte, essais cliniques et registres de population) (106–108,110).

L'objectif de cette seconde analyse était donc de comparer les caractéristiques cliniques et la prise en charge des patients selon la survenue d'un événement incident ou d'une récidive de SCA. Plus précisément, nous avons comparé (i) la distribution des différents types de SCA, (ii) les profils de facteurs de risque cardiovasculaire des patients et leur traitement avant l'événement aigu, (iii) les soins reçus au cours de la phase aiguë de l'événement et ceux prescrits en sortie, et (iv) la survie à 28 jours et à 1 an après l'événement.

POPULATIONS ET METHODES

1. LE REGISTRE DES AVC DE LILLE

Pour répondre à nos objectifs de l'axe 1 sur l'étude de la létalité des AVC, nous avons utilisé les données du registre de morbi-mortalité des AVC de la ville de Lille, entre 2008 et 2019.

1.1. DEFINITION DES CAS DANS LE REGISTRE DES AVC DE LILLE

Le registre des AVC de Lille surveille en continu la population adulte de 35 ans ou plus vivant à Lille et dans les villes voisines de Lomme et Hellemmes. Selon les données nationales du recensement de 2016, la zone surveillée comptabilisait 232 737 habitants, dont 94 331 âgés de 35 ans ou plus. Le diagnostic d'AVC est défini (selon les critères de l'OMS et la classification internationale des maladies) comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire » (111). Les cas hospitalisés d'AVC ont été identifiés sur la base des dossiers hospitaliers dans tous les hôpitaux publics et privés. Les diagnostics ont été obtenus à partir des lettres de sortie de l'hôpital. Pour chaque cas fatal en dehors de l'hôpital, l'événement d'AVC a été documenté en contactant des médecins généralistes et/ou des services médicaux d'urgence mobiles, en examinant le certificat de décès, les dossiers médicaux du sujet et d'autopsie.

Les AIT avec un déficit neurologique de moins de 24 heures ne sont pas recueillis dans le registre. En revanche, les patients traités par thrombolyse ou thrombectomie et ayant récupéré en moins de 24 heures y sont inclus. Sont également exclus du registre : les tumeurs cérébrales, les hématomes sous-duraux traumatiques, la sclérose en plaques, l'épilepsie et les migraines. Les données cliniques et de l'imagerie cérébrale ont été utilisées pour définir le type d'AVC : AVC ischémique (infarctus cérébral) ou AVC hémorragique (hémorragie intracérébrale spontanée ou hémorragie sous-arachnoïdienne (non incluse dans la présente étude)). Une petite partie des résidents de Lille (2,9 %) qui font un AVC, ne passent pas par l'hôpital et ne bénéficient pas, de ce fait, d'un bilan étiologique. Il s'agit en général de personnes âgées dont la condition physique est très altérée. Ces patients non explorés ne sont pas inclus dans la présente étude.

1.2. ÉTIOLOGIE DE L'ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL

Les critères TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) ont été utilisés pour définir les sous-types d'AVC ischémiques classés en cinq grandes catégories mécanistiques : AVC cardioemboliques, infarctus cérébral des grosses artères, infarctus cérébral lacunaire, autre infarctus cérébral et infarctus cérébral de cause indéterminée (91) (tableau 2).

Tableau 2 : Classification TOAST des sous-types d'AVC

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

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

Les AVC cardio-emboliques sont liés à un embol cardiaque de survenue soudaine, tandis que les AVC des grosses artères sont caractérisés par une sténose progressive d'une artère extra-crânienne et les AVC lacunaires sont des occlusions de petites artères cérébrales. Le tableau 3 décrit les caractéristiques et les tests diagnostiques qui doivent être positifs pour le diagnostic de chaque sous type d'AVC ischémique.

Tableau 3 : Caractéristiques et tests diagnostiques de chaque sous type d'AVC ischémique

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

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

1.3. VARIABLES ENREGISTREES

La survie a été évaluée 28 jours après l'AVC. Tous les décès ont été vérifiés auprès du médecin généraliste du patient, de la mairie de naissance et dans la base de données nationale française des actes de décès. Depuis 2008, la présence ou l'absence des facteurs de risque suivants ont été enregistrées : les antécédents d'AVC, d'AIT, de maladie cardiovasculaire, de FA, l'HTA, la dyslipidémie, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, la démence, la migraine, les antécédents de traumatisme crânien ainsi que le lieu de prise en charge du patient.

À partir de 2012, la gravité de l'AVC a été enregistrée et évaluée à partir des symptômes neurologiques et à l'aide du score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (187) à l'admission. Elle a été classée comme mineure / modérée (score <15) ou sévère (score ≥ 15) dans une première étude sur les cas de 2008 à 2017 puis en 5 catégories : 0-2, 3-4, 5-10, 11-36 et score inconnu, afin d'avoir des groupes de population comparables dans une seconde étude de 2014 à 2019.

Le lieu de prise en charge était codé comme service de neurologie (services de neurologie ou de neurochirurgie dans les hôpitaux privés ou publics) ou autre (autres services dans les hôpitaux privés ou publics ou dans les maisons de soins infirmiers ou les unités de réadaptation). Les autres variables ont été classées comme étant présentes ou absentes. En l'absence d'information, les données ont été classées comme données manquantes.

Les prescriptions des traitements suivants ont été enregistrées à l'admission : anticoagulants (AVK, héparines, nouveaux anticoagulants oraux), antiagrégants plaquettaires, antihypertenseurs (inhibiteur de l'enzyme de conversion, ou autre antihypertenseur), statines. L'administration des traitements de phase aiguë suivants a été enregistrée : thrombolyse, thrombectomie.

La mise en place du registre des AVC de Lille a été approuvée par le Comité National des Registres français (référence Comité National des Registres 2015/04/07) et l'Institut National de Santé Publique (Santé Publique France). Les études réalisées sur les bases de données des registres ont été autorisées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (référence 986001 V 3).



2. LES REGISTRES FRANÇAIS DES SCA

Pour répondre à nos objectifs de l'axe 2 sur l'étude de la létalité des SCA puis aux objectifs de l'axe 3 sur les récurrences des SCA, nous avons utilisé les données exhaustives des 3 registres français de morbi-mortalité des SCA, entre 2006 et 2017.

2.1. DEFINITION DES CAS DANS LES REGISTRES FRANÇAIS DES SCA

Tous les épisodes de SCA fatals ou non, hospitalisés ou non, survenus chez les femmes et les hommes âgés de 35 à 74 ans et domiciliés dans chacune des 3 régions : communauté urbaine de Lille (Lille), département du Bas-Rhin (Strasbourg) et département de la Haute-Garonne (Toulouse) ont été enregistrés.

Les cas ont été identifiés par plusieurs sources (lettres de sortie, listes informatisées couvrant le diagnostic de sortie de l'hôpital, listes informatisées des services d'urgence, certificats de décès, etc.) dans tous les hôpitaux et services d'urgence des secteurs publics et privés dans les zones couvertes par les registres. Les sources ont été examinées et recoupées pour s'assurer que toutes les informations pertinentes avaient été incluses afin d'assurer l'exhaustivité du recueil.

Les cas hospitalisés de SCA ont été identifiés sur la base des dossiers hospitaliers dans tous les hôpitaux publics et privés de chacune des trois zones géographiques. Les diagnostics ont été obtenus à partir des lettres de sortie de l'hôpital. Pour chaque cas fatal en dehors de l'hôpital, l'événement coronarien a été documenté en contactant des médecins généralistes et/ou des services médicaux d'urgence mobiles, en examinant le certificat de décès, les dossiers médicaux du sujet et d'autopsie (188).

Seuls les patients ayant un diagnostic clinique de SCA ont été inclus dans l'étude avec l'une des dénominations suivantes : infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable ou autres épisodes d'insuffisance coronarienne aiguë (symptômes d'ischémie associés à des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou à une élévation des troponines et/ou à des résultats d'angiographie anormaux). Les dossiers médicaux et la base de données du registre ont été examinés pour rechercher des antécédents de coronaropathie.

Un événement est défini comme incident lorsqu'il n'existe aucun antécédent d'infarctus du myocarde, de cardiopathie ischémique, d'angioplastie ou de pontage coronaire connu chez le patient. Pour chaque événement, un dossier décrivant la symptomatologie et les données biologiques et électrocardiographiques a été établi par un médecin enquêteur à partir du dossier d'hospitalisation.

2.2. DONNEES CLINIQUES

Les caractéristiques des symptômes du patient ont été enregistrées. Les « symptômes typiques » étaient définis comme une douleur thoracique durant plus de 20 minutes ou crescendo.

Les « symptômes majeurs » étaient définis comme la survenue d'au moins l'un des trois symptômes suivants : arrêt cardiaque réanimé, œdème pulmonaire aigu et choc cardiogénique. Pour les analyses, les variables ont été dichotomisées selon la présence ou l'absence de l'une de ces caractéristiques cliniques.

2.3. FRACTION D'EJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE

La valeur de la FEVG a été recueillie dans le dossier hospitalier quelle que soit la méthode de mesure utilisée. Lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles, la plus tardive a été retenue. La FEVG a été considérée comme normale si mesurée à plus de 50 % ; modérément altérée entre 35 et 50 % et gravement altérée si inférieure à 35 %. Dans certains dossiers, seule l'indication d'une FEVG normale était disponible et nous l'avons classé comme telle.

2.4. DONNEES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

Les informations recueillies dans les dossiers d'hospitalisation permettent de classer les cardiopathies ischémiques en 4 catégories selon l'ECG :

- Les SCA ST+ pour les ECG typiques avec apparition d'onde Q ou d'un bloc de branche gauche (BBG) (avec ou sans apparition d'un sus-décalage de ST), les ECG positifs avec apparition d'un sus-décalage du segment ST sans apparition d'onde Q,
- Les SCA NST+ pour les ECG avec des anomalies de la repolarisation (apparition ou aggravation d'un sous-décalage du segment ST et/ou d'une onde T négative),
- Les ECG ischémiques stables (Onde Q et/ou sous-décalage de ST et/ou onde T non évolutive),
- Les ECG incodables ou manquants.

2.5. DONNEES BIOLOGIQUES

La concentration des troponines a été considérée comme positive si le pic était supérieur à 2 fois la valeur seuil de la norme du laboratoire, équivoque entre 1 et 2 fois la valeur seuil et normale si inférieur à la valeur seuil.

Ces dernières informations ont permis de classer les cardiopathies ischémiques en 4 catégories selon l'ECG et la biologie :

- STEMI pour les ST+ et troponines positives,

- NSTEMI pour les non-ST+ et troponines positives,
- Angor instable pour les non-ST+ et troponines non positives,
- Autre pour les ST+ et troponines non positives ainsi que pour les combinaisons comportant des données électrocardiographiques ou biologiques manquantes ou incodables.

2.6. DONNEES DE PRISE EN CHARGE

Une enquête ancillaire au sein des registres français MONICA a été réalisée sur la période 2005-2006 puis 10 ans plus tard, en 2015-2016. Tous les patients pris en charge pour un SCA ont alors fait l'objet d'une enquête complémentaire sur la prise en charge pré-hospitalière, la prise en charge à la phase aiguë et les traitements prescrits en sortie d'hospitalisation.

L'évaluation de la prise en charge a pu être réalisée durant une période de 12 mois entre Janvier et Décembre 2006 à Lille et à Strasbourg, et de Décembre 2005 à Novembre 2006 à Toulouse, ainsi que sur une période de 6 mois entre Octobre et Mars 2016 (pour les 3 centres). Le recueil des données a permis d'identifier les traitements administrés, les procédures médicales ou chirurgicales effectuées par les équipes préhospitalières, durant toute la période d'hospitalisation et les traitements prescrits à la sortie de l'hôpital et inscrits sur l'ordonnance de sortie. Pour ces derniers, seul le nombre de patients vivants à la sortie a été considéré au dénominateur.

Le délai entre l'apparition des symptômes et l'arrivée des premiers secours (médicaux ou non) sur les lieux de l'événement a été enregistré ainsi que le délai entre l'apparition des symptômes et l'arrivée dans le premier service médicalisé.

Pour chaque patient hospitalisé, l'enquête spécifique sur la prise en charge permettait de recueillir la première aide arrivée sur les lieux de l'évènement (médecin traitant, témoin aidant, équipe mobile d'urgence), la prise en charge réalisée par les équipes d'urgence pré-hospitalières, la présence d'un plateau technique disponible au moment de la prise en charge du SCA, les actes médico-chirurgicaux de reperfusion réalisés (thrombolyse, angioplastie, pontage coronarien), les traitements prescrits avant et pendant l'hospitalisation, ainsi que les traitements prescrits sur l'ordonnance de sortie pour les patients vivants en sortie d'hospitalisation.

La variable stent actif était considérée comme présente si au moins 1 stent actif était posé chez le patient. Pour les taux de reperfusions demandés dans la lettre de sortie ainsi que les traitements de sortie, seul le nombre de patients ayant survécu à l'épisode a été mis au dénominateur.

Les antiagrégants plaquettaires d'ancienne génération regroupaient l'aspirine, la ticlopidine, le clopidogrel, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa. Les antiagrégants plaquettaires de nouvelle génération regroupaient le ticagrélor et le prasugrel. Les anticoagulants d'ancienne génération regroupaient les AVK, l'héparine standard, l'héparine de bas poids moléculaire et l'hirudine. Les

anticoagulants de nouvelle génération regroupaient le fondaparinux, l'Eliquis®, le Pradaxa® et le Xarelto®.

Les hypolipémiants regroupaient les statines, les fibrates, l'ézétimibe, et les autres (antiPCSK9). Les antidiabétiques regroupaient l'insuline et les antidiabétiques oraux.

Le service d'accueil et la durée d'hospitalisation ont également été enregistrés tout comme la prescription d'une rééducation fonctionnelle.

2.7. DONNEES DE SURVIE

Pour chaque épisode, le décès intervenant dans les 28 jours et à 1 an après la date des premiers symptômes a été recherché et enregistré.

3. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Elles ont été comparées par un test du Chi² ou un test de Fisher, le cas échéant. Toutes les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et d'écart type et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les taux de létalité à 28 jours et à 1 an ont été calculés avec au numérateur, respectivement, le nombre d'évènements, décédés dans les 28 jours et à 1 an respectivement, et au dénominateur le nombre d'évènements, puis comparés par des tests du Chi². Des courbes de survie ont été réalisées avec la méthode Kaplan-Meier puis comparées avec le test du Log-rank lorsque les conditions de validité le permettaient.

Le seuil de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R® (version 3.5) (189).

L'ensemble des méthodes statistiques permettant de répondre aux objectifs sont représentées dans le tableau 4.

3.1. METHODES STATISTIQUES DE L'AXE 1 : ETUDE DE LA LETALITE DES AVC

Les taux de létalité ont été standardisés sur l'âge de la population de la France métropolitaine de 2011 (source : INSEE). Chez les patients décédés, les délais entre l'apparition de l'AVC et le décès ont été représentés par des box plots en fonction du sexe et du type de l'AVC et ont été comparés par des tests de Kruskal-Wallis.

Des modèles de Cox multivariés, ajustés sur le sexe et l'âge, nous ont permis d'évaluer la relation entre la létalité après un AVC et les variables étudiées.

L'interaction *âge x sexe* pour l'association avec la variable d'intérêt *statut vital à 28 jours* a été étudiée en incluant le terme d'interaction approprié dans un modèle de régression logistique.

3.2. METHODES STATISTIQUES DE L'AXE 2 : ETUDE DE LA LETALITE DES SCA

Pour répondre à cet objectif, tous les épisodes de cardiopathies ischémiques **incidents**, survenus chez les femmes et les hommes âgés de 35 à 74 ans, domiciliés dans chacune des 3 régions françaises surveillées par les registres, et pour lesquels **les enquêtes de prise en charge de 2005-2006 et de 2015-2016 ont été réalisées**, ont été inclus (Tableau 4).

Le délai cumulé a été représenté par un diagramme en barres. Pour chaque variable qualitative, l'interaction entre le sexe et la période étudiée a été analysée en incluant le terme d'interaction approprié dans un modèle de régression logistique.

Des modèles de régression de Cox ajustés selon l'âge, le sexe, la région et les types de SCA ont été réalisés pour évaluer l'association entre le risque de décès à 1 an et les variables d'intérêt.

L'ensemble des analyses a été stratifié sur la catégorie diagnostique de l'évènement (STEMI/ NSTEMI/ Angor instable/ Autre), les recommandations de prise en charge étant différentes pour chaque catégorie diagnostique du SCA. De plus, en lien avec plusieurs études montrant des caractéristiques et une prise en charge différentes selon l'âge et le sexe des patients, les analyses ont été ajustées sur l'âge et le sexe (82,83). Les pratiques pouvant également différer d'un centre à l'autre, les analyses ont également été ajustées sur le centre.

Enfin, la Fraction Préventive (FP) attribuable de chaque traitement a été estimée par la formule :

$FP = Ft(1-HR)$ où Ft est le taux de prescription du traitement t et HR est l'Hazard ratio de la létalité associée au traitement.

La FP est une mesure d'impact correspondant à la proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement (190). La FP a été estimée pour les traitements dont l'HR était <1.

3.3. METHODES STATISTIQUES DE L'AXE 3 : ETUDE DU RISQUE DE RECIDIVE APRES UN SCA

Pour répondre à cet objectif, tous les épisodes de SCA, survenus chez les femmes et les hommes âgés de 35 à 74 ans, domiciliés dans chacune des 3 régions françaises surveillées par les registres, survenus entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 Décembre 2016 ont été inclus.

Le délai de survie a été considéré comme le temps écoulé entre la date de l'épisode incident et la date de la première récurrence. Il a été censuré à la sortie de la zone de surveillance dans le registre (principalement en raison de la limite d'âge de 75 ans) ou à la fin de la période d'étude, selon ce qui arrivait en premier. Pour l'étude de la récurrence fatale, le délai de survie a été considéré comme le temps écoulé entre la date de l'épisode incident et la date de la récurrence fatale. Il a été censuré à la sortie de la zone de surveillance dans le registre (principalement en raison de la limite d'âge de 75 ans) ou à la fin de la période d'étude, selon ce qui arrivait en premier. Les individus ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2017. Les probabilités cumulées et les IC à 95 % ont été calculés avec la méthode de Kaplan-Meier.

Les caractéristiques entre les événements incidents et de récurrence ont été comparées avec le test de McNemar. Enfin, pour les patients récidivants, le délai entre l'épisode incident et la récurrence a été représenté par des box plot puis comparé en fonction du sexe à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Les taux annuels de récurrences et de récurrences fatales ont été calculés avec au numérateur, le nombre de

récidive ou de récidives fatales, respectivement, et au dénominateur, le nombre d'évènements incidents, puis comparés par le test de Cochran-Armitage.

Des modèles de régression de Cox ajustés selon l'âge, le sexe, la région et les types de SCA ont été réalisés pour évaluer l'association entre le risque de récidive ou de récidive fatale et les variables d'intérêt. Les variables significativement associées au risque de récidive ou de récidive fatale, ont été incluses dans le modèle de Cox multivarié.

Afin de permettre une comparaison plus détaillée des évènements incidents et récurrents nous avons utilisé, dans une seconde partie, les résultats des enquêtes de prise en charge réalisées parallèlement au recueil des registres français MONICA de 2015-2016.

L'ensemble des caractéristiques des évènements incidents et de récidive ont été comparées par des tests du Chi². L'association entre la létalité et le type d'évènement (incident ou de récidive) a été évaluée par modèle de régression de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, la région, le type de SCA et la FEVG.

Tableau 4 : Résumé de la méthodologie utilisée pour répondre à chaque axe

	Axe 1	Axe 2	Axe 3	
	Létalité des AVC	Létalité des SCA	Etude du risque de survenue d'une récurrence	Récurrence des SCA Comparaison des événements incident et récidivant
Registre utilisé	Registre des AVC de Lille	Registres français des SCA	Registres français des SCA	
Période d'étude	2008-2019	2006 et 2016	2009-2016 (suivi jusqu'en 2017)	2016
Critères d'inclusion	Ensemble de la population du registre pour lesquels l'AVC a été bilaté	Episodes du registre incidents pour lesquels les enquêtes de prise en charge ont été réalisées en 2005-2006 et 2015-2016	Episode index incident	Episodes du registre pour lesquels les enquêtes de prise en charge ont été réalisées en 2015-2016
Analyses statistiques spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> - Comparaison des taux de létalité à 28 jours selon le sexe et le type d'AVC, par test du Chi 2 - Standardisation des taux de létalité sur l'âge de la population de la France métropolitaine de 2011 (Source : INSEE) - Réalisation de courbes de survie avec la méthode de Kaplan-Meier, comparées avec le test du log-rank - Comparaison, chez les patients décédés, des délais entre l'apparition de l'AVC et le décès selon le sexe et le type de l'AVC par des tests de Kruskal-Wallis 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude de l'interaction entre le sexe et l'évolution de la prise en charge entre 2006 et 2016 - Evaluation des facteurs associés au risque de décès à 1 an par modèles de régression de Cox ajustés selon l'âge, le sexe, la région et les types de SCA - Estimation de la Fraction Préventive (FP) attribuable de chaque traitement par la formule : $FP = Ft(1-HR)$ où Ft est le taux de prescription du traitement t et HR est l'Hazard ratio de la létalité associée au traitement. <i>La FP est une mesure d'impact correspondant à la proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement (126). La FP a été estimée pour les traitements dont l'HR était <1.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul des probabilités cumulées de récurrence avec la méthode de Kaplan-Meier - Comparaison des caractéristiques entre les événements incidents et de récurrence avec le test d'échantillons appariés de McNemar - Comparaison, pour les patients récidivants, des délais entre l'épisode incident et récurrent selon le sexe, par le test de Kruskal-Wallis - Comparaison des taux annuels de récurrence par le test de Cochran-Armitage. - Evaluation des facteurs associés à la récurrence par réalisation de modèles de régression de Cox ajustés selon l'âge, le sexe, la région et les types de SCA 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'association entre la létalité et le type d'évènement (incident ou de récurrence) par modèle de régression de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, la région, le type de SCA et la FEVG.

RESULTATS
ET
DISCUSSIONS

1. AXE 1 : ÉTUDE DE LA LETALITE A 28 JOURS APRES UN AVC EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

Afin de permettre une surveillance stricte et continue des populations et d'améliorer nos connaissances sur l'AVC et son pronostic, nous avons caractérisé la prise en charge et la létalité des AVC selon l'étiologie et le sexe, à partir de l'ensemble des données du registre des AVC de Lille entre 2008 et 2019.

1.1. REPARTITION DES AVC DANS LE REGISTRE DES AVC DE LILLE

Entre 2008 et 2017, 2933 AVC ont été enregistrés, dont 80 % étaient des événements incidents. Il y avait 479 AVC hémorragiques (16 %) et 2 454 AVC ischémiques (84 %).

Parmi les AVC ischémiques, il y avait 34 % d'AVC cardioemboliques, 33 % d'infarctus cérébraux de cause indéterminée, 11 % d'AVC des grosses artères, 10 % d'AVC lacunaires et 5 % d'infarctus cérébraux d'autres causes. En dehors de la classification TOAST, on pouvait également répertorier 5 % d'infarctus cérébraux « probables » et 2 % d'infarctus cérébraux de causes multiples (données non présentées).

1.2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

La proportion de femmes était plus importante que celle des hommes parmi les AVC ischémiques (principalement chez les AVC cardioemboliques : 64 %, $p < 0,01$), tandis que les AVC des grosses artères étaient plus fréquents chez les hommes (60 %, $p < 0,01$) (tableau 5).

L'âge moyen des AVC ischémiques était de 70 ans pour les hommes et de 77 ans pour les femmes, avec des différences significatives selon l'étiologie de l'AVC ischémique : les patients ayant subi un AVC cardio-embolique étaient plus âgés que ceux ayant eu un autre type d'AVC (respectivement 78 \pm 13 ans vs 74 \pm 14 ans, $p < 0,0001$) et ceux ayant subi un AVC d'autres causes étaient plus jeunes que ceux ayant eu un autre type d'AVC (respectivement 61 \pm 16 ans vs 75 \pm 14 ans, $p < 0,0001$).

1.3. DISTRIBUTION DES FACTEURS DE RISQUE ET LIEUX DE PRISE EN CHARGE SELON L'ETIOLOGIE DE L'AVC

La distribution des facteurs de risque différait significativement selon l'étiologie de l'AVC (tableau 5). La proportion de patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire était plus faible pour les AVC hémorragiques que pour les AVC ischémiques (respectivement 14 % et 20 % ; $p < 0,01$). Le score NIHSS moyen à l'admission était de 11,8 pour les AVC hémorragiques et de 7,2 pour les AVC ischémiques ($p < 0,0001$). La proportion de patients traités dans un service de neurologie était plus élevée pour les AVC ischémiques que pour les AVC hémorragiques (respectivement 81 % et 63 % ; $p < 0,0001$).

En ce qui concerne les sous-types d'AVC ischémiques, la proportion d'antécédents d'AVC était plus élevée parmi les patients ayant subi un AVC d'autres causes (26 %) que pour les AVC des grosses artères (14 %). Les patients ayant subi un AVC cardioembolique présentaient plus d'antécédents de maladie cardiovasculaire (26 %) et de fibrillation auriculaire (FA) (57 %) que les patients des autres types ($p < 0,0001$). Le score NIHSS moyen à l'admission, le plus élevé (9,1), parmi les sous-types d'AVC ischémiques, était observé pour les AVC cardioemboliques (tableau 5).

1.4. TRAITEMENTS DES AVC ISCHEMIQUES

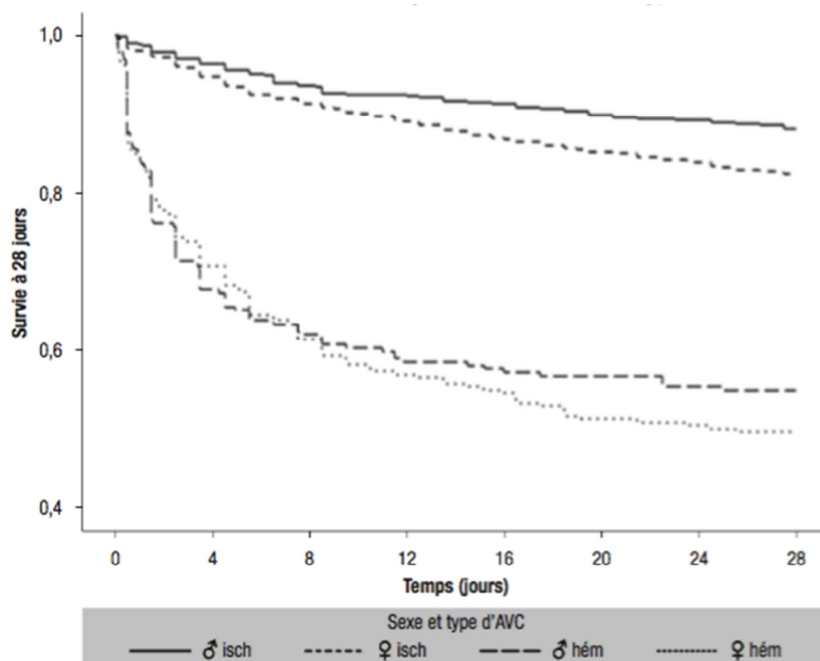
L'étude des traitements prescrits avant la survenue d'un AVC ischémique, recueillis dans le registre depuis 2014, a permis de montrer que la prescription d'anticoagulant était retrouvée chez 29 % des patients après un AVC cardioembolique (principalement AVK (16 %) et anticoagulants oraux directs (9 %)), 24 % des patients après AVC d'autres causes (principalement héparines (13 %)) et moins de 10 % des patients après un autre AVC ($p < 0,0001$) (tableau 6). Les traitements antihypertenseurs étaient également plus prescrits chez les patients ayant subi un AVC cardio-embolique (76 %) par rapport aux autres AVC ($< 66 %$, $p < 0,001$). En amont de l'événement, les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits chez 41 % des patients et les statines étaient prescrites chez 33 % des patients, sans différence significative selon l'étiologie de l'AVC ischémique.

A la phase aiguë de l'événement, 16 % des patients ont reçu une thrombolyse, sans différence significative selon l'étiologie de l'AVC ischémique. Il y avait significativement plus de thrombectomies réalisées après un AVC des grosses artères (17 %) qu'après les autres AVC ($< 11 %$; $< 0,0001$). Au moins une thérapie de reperfusion (thrombolyse et/ou thrombectomie) était réalisée dans 20 % des AVC ischémiques, principalement dans les AVC grosses artères et les AVC cardio-emboliques.

1.5. LETALITE DES AVC

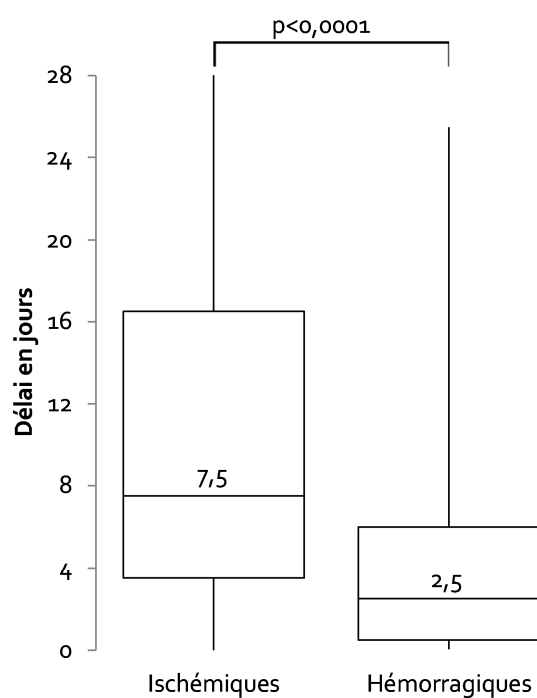
La survie à 28 jours était inférieure après un AVC hémorragique comparativement à l'AVC ischémique (p log-Rank test $< 0,0001$) (figure 13). Aucune différence de survie à 28 jours n'était observée entre les hommes et les femmes après un AVC hémorragique, alors qu'elle était inférieure chez les femmes par rapport aux hommes après un AVC ischémique (p log-Rank test $< 0,0001$).

Figure 13 : Courbe de survie à 28 jours en fonction du sexe et de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017



Parmi les patients décédés d'un AVC hémorragique, 75 % des décès survenaient avant 6 jours. Après un AVC ischémique, 75 % des décès survenaient avant 16,5 jours (p Kruskal-test ischémiques vs hémorragique <0,0001) (figure 14). Ces délais ne différaient pas significativement selon le sexe.

Figure 14 : Boxplot du délai (en jours) entre l'apparition des symptômes de l'AVC et le décès, par type d'AVC



Résultats de l'axe 1 : Létalité à 28 jours après un AVC en fonction de l'étiologie

Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017

	Hémorragiques	Ischémiques	p	Etiologie de l'AVC ischémique					p
				Cardioemboliques	Causes indéterminées	Grosses artères	Lacunaires	Autres causes	
Effectif	479 (16)	2454 (84)		840 (34)	815 (33)	271 (11)	247 (10)	113 (5)	
Femmes	251 (52,4)	1365 (55,6)	0,19	541 (64,4)	447 (54,8)	109 (40,2)	120 (48,6)	54 (47,8)	<0,0001
Age	74 ± 14	74 ± 14	0,41	78 ± 13	73 ± 15	73 ± 12	73 ± 14	61 ± 16	<0,0001
hommes	69 ± 14	70 ± 13	0,28	73 ± 12	69 ± 14	71 ± 12	69 ± 14	59 ± 13	<0,0001
femmes	78 ± 14	77 ± 14	0,76	81 ± 12	76 ± 15	75 ± 12	76 ± 12	63 ± 19	<0,0001
Antécédents d'AVC	83 (17,6)	501 (20,5)	0,15	193 (23,1)	136 (16,7)	39 (14,4)	44 (17,9)	29 (25,9)	<0,001
Antécédents cardiovasculaires	66 (14,1)	488 (20,0)	<0,01	220 (26,3)	129 (15,9)	53 (19,6)	31 (12,6)	12 (10,7)	<0,0001
Antécédents de fibrillation atriale	109 (23,2)	650 (26,6)	0,13	477 (56,9)	89 (10,9)	14 (5,2)	12 (4,9)	10 (8,9)	<0,0001
Score NIHSS à l'admission †	11,84 ± 8,2	7,22 ± 7,2	<0,0001	9,12 ± 8,1	6,42 ± 6,5	7,54 ± 6,8	3,88 ± 3,1	5,91 ± 7,7	<0,0001
Résidence en EHPAD	43 (11,6)	218 (11,1)	0,77	89 (12,5)	71 (11,1)	10 (4,9)	18 (9,0)	4 (4,2)	<0,01
Traité dans un service de neurologie	295 (62,8)	1957 (80,7)	<0,0001	706 (84,9)	619 (77,1)	239 (89,2)	221 (90,2)	80 (70,8)	<0,0001

Les valeurs sont représentées par n (%) ou par moyenne ± écart-type

NIHSS : National Institute of Health Stroke Score

* Reçu dans le registre depuis 2014 seulement

Résultats de l'axe 1 : Létalité à 28 jours après un AVC en fonction de l'étiologie

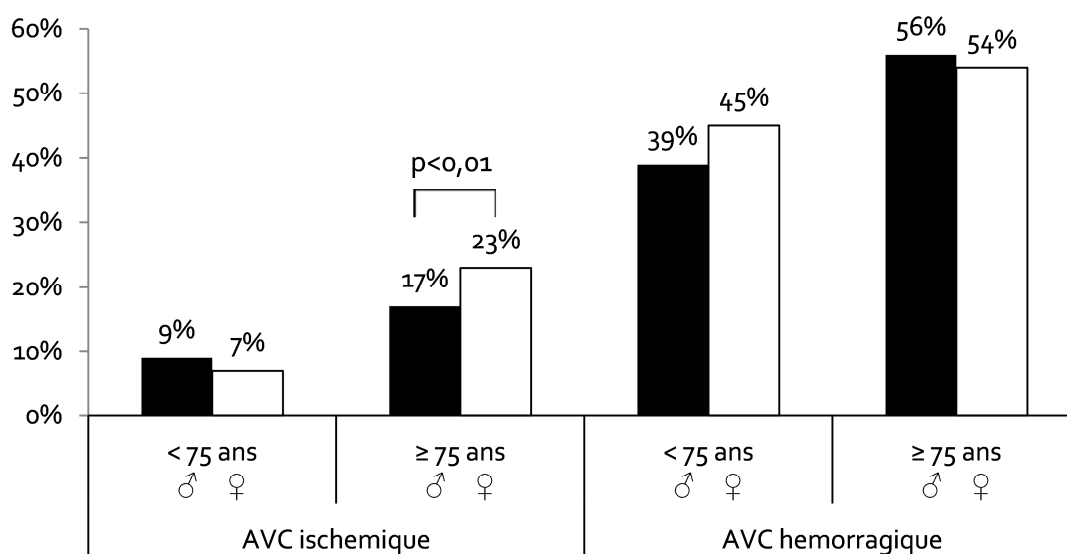
Tableau 6 : Traitements prescrits avant l'admission et à la phase aiguë de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2014-2019

	Ischémiques	Cardioemboliques	Causes indéterminées	Grosses artères	Lacunaires	Autres causes	p*
<i>2014-2019</i>	N = 1440	N = 522	N = 563	N = 138	N = 138	N = 79	
Traitements prescrits en amont							
Au moins 1 anticoagulant	17%	29%	10%	9%	7%	24%	<0,0001
<i>AVK</i>	8%	16%	4%	4%	4%	6%	<0,0001
<i>Héparines</i>	4%	5%	3%	3%	0%	13%	<0,0001
<i>Anticoagulants directs</i>	6%	9%	4%	2%	2%	7%	<0,0001
Antiagrégants plaquettaies	41%	43%	40%	41%	41%	41%	0,7
Au moins un anti-hypertenseur	65%	76%	58%	54%	66%	49%	<0,001
<i>Autres antihypertenseurs</i>	56%	68%	49%	44%	57%	37%	<0,0001
<i>IEC</i>	23%	24%	22%	26%	24%	19%	0,9
Statines	33%	35%	34%	33%	28%	29%	0,6
Traitements prescrits à la phase aiguë							
Thrombolyse	16%	19%	15%	19%	12%	13%	0,09
Thrombectomie	8%	11%	4%	17%		9%	<0,0001
Au moins une thérapie de reperfusion	20%	26%	16%	28%		16%	<0,001

*ajusté sur l'âge et le sexe

Le tableau 7 montre les taux de létalité à 28 jours par sexe et par âge. Ces taux étaient de 48 % après un AVC hémorragique et de 15 % après un AVC ischémique ($p < 0,0001$). Ils ne différaient pas entre les hommes et les femmes après un AVC hémorragique (46 % et 51 % respectivement, $p = 0,24$), et étaient sensiblement plus élevés chez les sujets de plus de 75 ans que chez les sujets de moins de 75 ans (54 % et 41 % respectivement, $p < 0,01$). Après un AVC ischémique, les taux de létalité à 28 jours étaient, respectivement, de 12 % et 18 % parmi les hommes et les femmes ($p < 0,0001$). Après stratification sur l'âge de 75 ans, ces taux étaient sensiblement plus élevés chez les sujets de plus de 75 ans que chez les sujets de moins de 75 ans (21 % et 8 % respectivement, $p < 0,0001$). Une interaction statistiquement significative entre le sexe et l'âge ($p < 0,05$) a été observée pour la létalité après un AVC ischémique : 9 % et 7 % respectivement pour les hommes et les femmes de moins de 75 ans ($p = 0,34$), et 17 % et 23 % pour les hommes et les femmes âgées de 75 ans et plus ($p < 0,05$) (figure 15). Cependant, le sexe n'était plus associé à la létalité après ajustement sur l'âge.

Figure 15 : Taux de létalité selon le sexe, le type d'AVC et l'âge, Registre des AVC de Lille, 2008-2017



Les survies à 28 jours étaient plus faibles après un AVC cardio-embolique, de cause indéterminée ou d'autres causes, comparées aux survies après un AVC des grosses artères ou un AVC lacunaire (Figure 16). Les taux de létalité à 28 jours étaient de 16 %, 18 % et 19 %, respectivement, pour les AVC cardio-emboliques, les AVC de causes indéterminées et les AVC d'autres causes (tableau 7). Les taux de létalité à 28 jours après un AVC ischémique des grosses artères et un AVC lacunaire étaient les plus faibles (3 %, $p < 0,0001$ comparés au taux de létalité des AVC cardio-emboliques).

Les délais entre les premiers symptômes de l'AVC et le décès étaient significativement différents selon l'étiologie de l'AVC ischémique (p Kruskal-test $<0,05$) (Figure 17). Les analyses en sous-groupes montrent une différence significative entre les AVC lacunaires et les infarctus cérébraux des grosses artères ($p < 0,05$). En effet, parmi les individus décédés à 28 jours, la proportion de décès la première semaine était d'environ 50 % pour tous les AVC ischémiques, excepté pour les AVC lacunaires, qui décédaient majoritairement au cours de la troisième semaine.

Tableau 7 : Taux de létalité par type d'AVC, standardisés sur l'âge de la population française et bruts selon le sexe et l'âge

	Taux de létalité standardisés * % [IC95%]	Taux de létalité bruts % [IC95%]						
		Total	Hommes	Femmes	p	< 75 ans	≥ 75 ans	p
AVC Hémorragiques	42 [32;52]	48 [44;53]	46 [39;52]	51 [45;57]	0,24	41 [35;48]	54 [48;60]	<0,01
AVC Ischémiques	9 [7;11]	15 [14;17]	12 [10;14]	18 [16;20]	<0,0001	8 [7;10]	21 [19;23]	<0,0001
<i>Cardio-emboliques</i>	9 [5;12]	16 [14;19]	12 [9;17]	19 [16;22]	<0,05	9 [6;13]	20 [17;24]	<0,0001
<i>Causes Indéterminées</i>	8 [6;10]	18 [16;21]	16 [12;20]	20 [17;24]	0,09	7 [5;10]	29 [25;33]	<0,0001
<i>Grosses Artères</i>	1 [0;2]	3 [2;6]	1 [0;5]	6 [3;11]	0,06	1 [0;5]	5 [2;10]	0,15
<i>Lacunaires</i>	1 [0;2]	3 [1;6]	2 [0;6]	4 [2;9]	0,27	2 [0;6]	4 [2;9]	0,45
<i>Autres</i>	17 [9;25]	19 [12;27]	17 [9;28]	20 [12;33]	0,64	17 [11;26]	24 [11;43]	0,43

IC : Intervalle de confiance

* standardisés sur l'âge de la population française de 2011

Figure 16 : Courbes de survie à 28 jours selon le type d'AVC ischémique, Registre des AVC de Lille, 2008-2017

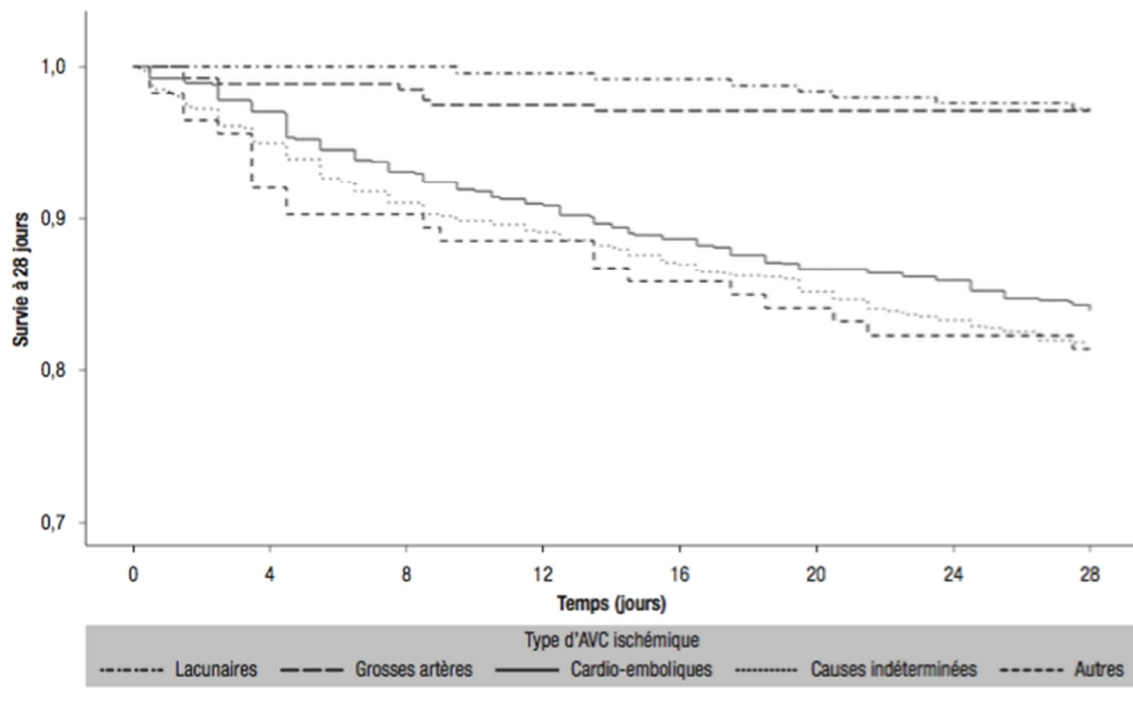
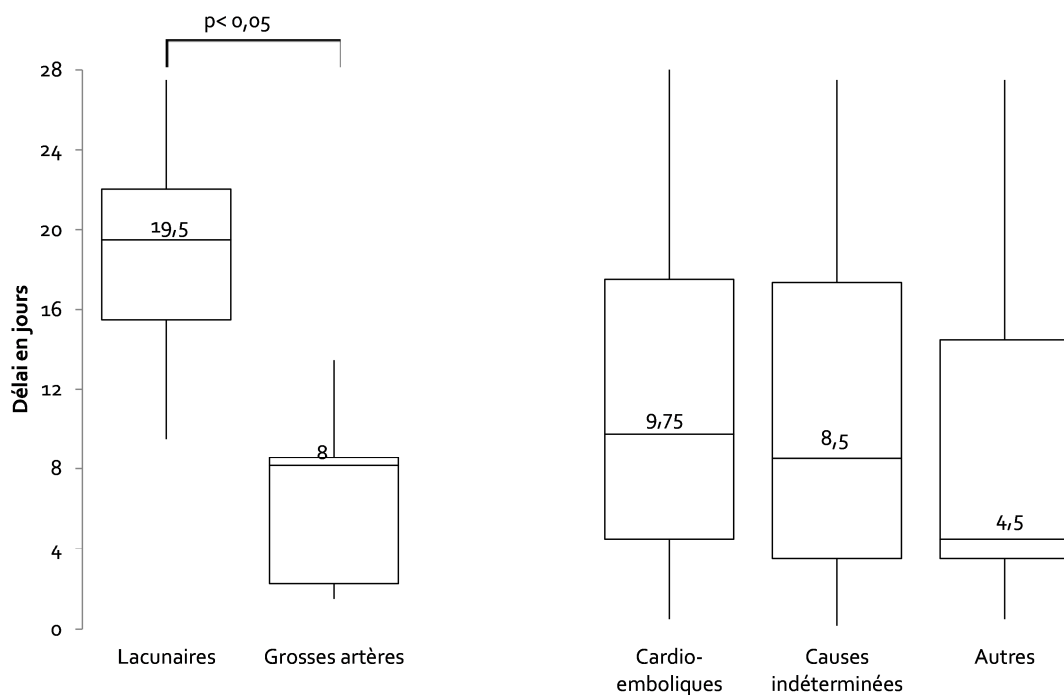


Figure 17 : Box plot du délai (en jours) entre l'apparition de l'AVC ischémique et le décès, Registre des AVC de Lille, 2008-2017



1.6. FACTEURS DE RISQUES ASSOCIES A LA LETALITE DES AVC

Le tableau 8 montre les risques relatifs (RR) de décès à 28 jours associés aux caractéristiques cliniques, ajustés sur l'âge et le sexe, en fonction de l'étiologie de l'AVC. L'âge > 75 ans était significativement associé à la létalité après un AVC hémorragique (HR = 1,5 [1,1 ; 1,9]), un AVC cardio-embolique (HR = 2,1 [1,4 ; 3,4]) et un AVC de cause indéterminée (HR = 4,5 [3,0 ; 6,8]). Les antécédents d'AVC étaient un facteur de risque d'AVC cardio-embolique uniquement (HR = 1,8 [1,3 ; 2,6]), alors qu'un antécédent de maladie cardiovasculaire ou de FA était un facteur de risque d'AVC de cause indéterminée uniquement (HR = 1,8 [1,2 ; 2,6] et 2,6 [1,8 ; 3,8], respectivement). Le fait de vivre en EHPAD était associé à la létalité après un AVC cardio-embolique (HR = 1,7 [1,1 ; 2,7]) et un AVC de cause indéterminée (HR = 1,6 [1,1 ; 2,5]). Le traitement dans un service de neurologie était inversement associé à la létalité pour tous les sous-types d'AVC ($0,1 < HR < 0,4$). Le facteur de risque le plus fortement associé à la létalité pour tous les sous-types d'AVC (à l'exception de l'AVC lacunaire) était un score NIHSS de 15 ou plus. En effet, les AVC hémorragiques ou ischémiques moins sévères étaient associés à une meilleure survie ($p < 0,0001$; tableau 8). Le faible nombre de décès après un AVC des grosses artères ou lacunaire ne nous a pas permis d'évaluer les associations dans ces groupes.

Dans les modèles de Cox multivariés (figure 18), incluant les facteurs associés à la létalité dans les analyses univariées, l'âge (+ 5 ans : HR 1,1 [1,05 ; 1,21]), un score NIHSS > 11 (HR = 1,9 [6,8 ; 52,7]), les antécédents de FA (HR = 1,5 [1,03 ; 2,2]), la prescription d'héparine à l'admission (HR = 2,2 [1,3 ; 3,7]) et l'étiologie de l'AVC restaient associés à la létalité à 28 jours.

Résultats de l'axe 1 : Létalité à 28 jours après un AVC en fonction de l'étiologie

Tableau 8 : Association entre la létalité à 28 jours et les caractéristiques de l'AVC en fonction de l'étiologie de l'AVC, Registre des AVC de Lille, 2008-2017

	Hémorragiques		Ischémiques		Etiologie de l'AVC ischémique									
		<i>p</i>		<i>p</i>	Cardioemboliques	<i>p</i>	Causes indéterminées	<i>p</i>	Grosses artères	<i>p</i>	Lacunaire	<i>p</i>	Autres causes	<i>p</i>
Taux de létalité	232 / 479		380 / 2454		138 / 840		149 / 815		8 / 271		7 / 247		21 / 113	
Femmes vs, hommes †	1 [0,8;1,3]	0,98	1,2 [0,9;1,4]	0,2	1,1 [0,8;1,7]	0,54	0,9 [0,6;1,2]	0,35	4,0 [0,8;20,2]	-	2,0 [0,4;10,8]	-	1,1 [0,5;2,7]	0,81
Age ≥ 75 ans ‡	1,5 [1,1;1,9]	<0,01	2,5 [2,0;3,2]	<0,0001	2,1 [1,4;3,4]	<0,0001	4,5 [3,0;6,8]	<0,0001	3,1 [0,6;15,7]	-	2,0 [0,4;11,0]	-	1,3 [0,5;3,6]	0,6
Antécédents d'AVC §	1,3 [0,9;1,8]	0,11	1,5 [1,2;1,9]	<0,001	1,8 [1,3;2,6]	<0,001	0,8 [0,5;1,3]	0,36	1,0 [0,1;8,4]	-	0,9 [0,1;7,8]	-	1,2 [0,5;3,2]	0,7
Antécédents de maladie cardiovasculaire §	1,3 [0,9;1,9]	0,14	1,5 [1,2;1,9]	<0,001	1,2 [0,8;1,7]	0,44	1,8 [1,2;2,6]	<0,01	0,6 [0,1;4,9]	-	2,8 [0,5;15,9]	-	1,3 [0,8;6,9]	0,14
Antécédents de fibrillation atriale §	1,2 [0,9;1,6]	0,23	1,4 [1,2;1,8]	<0,005	1,1 [0,8;1,6]	0,51	2,6 [1,8;3,8]	<0,0001	4,0 [0,7;24,4]	-	NC	-	1,6 [0,4;6,5]	0,5
NIHSS score ≥ 15 * §	5,3 [2,5;11,1]	<0,0001	6,9 [4,5;10,6]	<0,0001	7,1 [3,8;13,3]	<0,0001	5,9 [2,9;12,3]	<0,0001	6,4 [0,5;75,9]	-	NC	-	19,6 [2,0;193,6]	<0,05
Résidence en EHPAD	1,1 [0,7;1,7]	0,83	1,8 [1,4; 2,4]	<0,0001	1,7 [1,1;2,7]	<0,05	1,6 [1,1;2,5]	<0,05	NC	-	4,6 [0,8;26,3]	-	NC	-
Traité dans un service de neurologie	0,1 [0,1;0,2]	<0,0001	0,22 [0,2;0,3]	<0,0001	0,3 [0,2;0,4]	<0,0001	0,4 [0,3;0,5]	<0,0001	0,2 [0,1;0,9]	-	0,1 [0;0,5]	-	0,1 [0;0,2]	<0,0001

Les *p* values des grosses artères et des AVC lacunaires n'ont pas été calculées en raison du faible effectif de patients décédés

A partir du score NIHSS, la sévérité de l'AVC a été classée en non sévère (score < 15) ou sévère (score > 15)

*Recueilli dans le registre depuis 2014 seulement

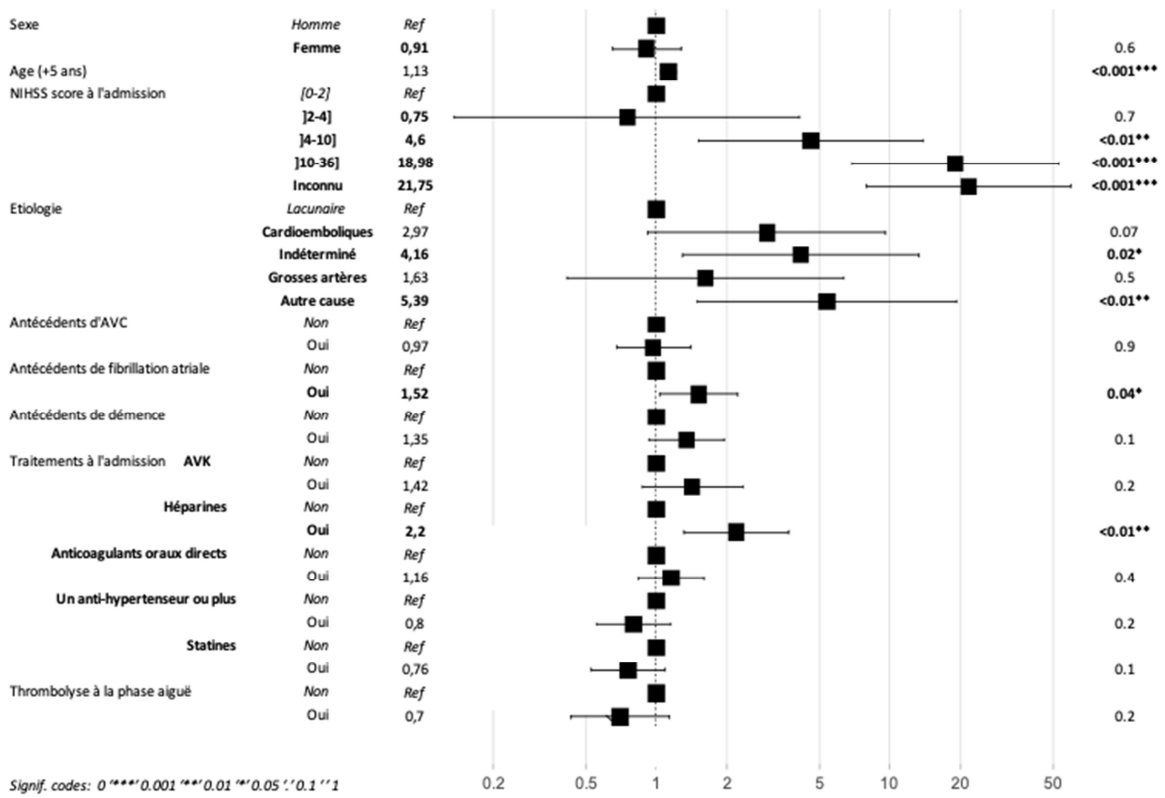
† Ajusté sur l'âge

‡ Ajusté sur le sexe

§ Ajusté sur l'âge et le sexe

NC Non Calculable

Figure 18 : Forrest plot des facteurs de risques associés à la létalité à 28 jours après un AVC ischémique



DISCUSSION DES RESULTATS DE L'AXE 1

Les données scientifiques rapportant les caractéristiques et le pronostic des AVC sont nombreuses. Cette littérature est parfois ancienne, compte tenu de l'évolution de la prévention des facteurs de risque et des progrès de la prise en charge à la phase aiguë. Elle rapporte des résultats parfois discordants, en raison de la variété des approches méthodologiques utilisées pour établir les statistiques, des disparités régionales et internationales en termes de fréquence des facteurs de risque et de développement des systèmes de soins. Par ailleurs, les avancées technologiques des dernières décennies ont permis un meilleur diagnostic de la maladie et une prise en charge plus efficiente pouvant être à l'origine d'une évolution du pronostic des AVC et d'une modification des facteurs associés à ce pronostic. Enfin, certains travaux montrent des différences de pronostic liées au sexe qu'il convient de bien documenter.

Aussi, afin de mieux préciser le pronostic des AVC en France, et d'améliorer nos connaissances sur cette pathologie invalidante, nous avons étudié la prise en charge et la létalité des AVC selon l'étiologie et le sexe. Ces travaux sont réalisés à partir des données récentes du registre des AVC de Lille et font un état des lieux dans une région française où le risque vasculaire est élevé.

LETALITE DES AVC DANS LE REGISTRE DES AVC DE LILLE

AVC HEMORRAGIQUES ET ISCHEMIQUES

Les AVC hémorragiques et ischémiques représentaient respectivement 16 % et 84 % des événements dans le registre des AVC de Lille avec des taux de **létalité à 28 jours de 50 % pour les AVC hémorragiques contre 15 % pour les AVC ischémiques**. Cependant, bien que le pronostic des AVC hémorragiques soit clairement plus défavorable, la mortalité précoce des AVC ischémiques reste plus élevée en valeur absolue que celle des AVC hémorragiques, compte tenu du nombre de cas d'AVC ischémique cinq fois plus élevé.

La dynamique de la mortalité précoce varie aussi selon l'étiologie de l'AVC : **pour les AVC hémorragiques, 75 % des décès à 28 jours survenaient la première semaine suivant l'événement, contre 50 % des décès pour les AVC ischémiques**. Ces résultats sont conformes aux observations antérieures en Europe et dans le monde (130,144,191) et les étendent à la région française la plus touchée par les pathologies cardiovasculaires (105,192).

SELON LES DIFFERENTES ETIOLOGIES DE L'AVC ISCHEMIQUE

Les données de la distribution de l'étiologie des AVC ischémiques dans la population sont **concordantes avec celles des autres études européennes en population (114,132,133)**. Les AVC des grosses artères et les AVC lacunaires représentaient respectivement 11 % et 10 % de tous les AVC ischémiques, tandis que les AVC cardio-emboliques et les AVC de cause indéterminée sont plus

fréquents (34 % et 33 %, respectivement). Ainsi, la similitude des distributions des étiologies entre les pays d'Europe suggère que la prévalence des facteurs de risque, qui régissent la survenue d'un AVC ischémique, est proportionnelle entre les différents pays et leur variation dans le temps, si elle existe, impacte peu la distribution des AVC ischémiques en population.

La létalité à 28 jours varie considérablement en fonction de l'étiologie des AVC ischémiques. Elle était plus élevée pour les AVC cardio-emboliques et de cause indéterminée et plus faible pour les AVC lacunaires et des grosses artères. A Lille, le taux de létalité après un AVC des grosses artères (3 %) se situait dans la fourchette inférieure des valeurs plus anciennes rapportées dans la littérature (entre 3 % et 17 %). Cette observation s'explique en partie par les progrès récents de la prise en charge des AVC, comme par exemple, l'utilisation de la thrombectomie mécanique pour les occlusions des grosses artères (193), dont les taux de prescription ont augmenté depuis 2014 pour atteindre 8 % à Lille en 2019. De même, le taux de létalité à 28 jours des AVC cardio-emboliques (16 %) était légèrement inférieur aux valeurs rapportées dans d'autres études (entre 17 % et 30 %), en relation possible avec les bénéfices d'une prise en charge globale des facteurs de risque vasculaire (194) notamment de la FA par les anticoagulants oraux directs, à l'origine d'une meilleure prophylaxie de l'AVC cardio-embolique (entraînant des AVC plus petits). Pour les autres étiologies, le pronostic est similaire aux données de la littérature (134–141).

Les mécanismes physiopathologiques de chaque AVC ischémiques peuvent expliquer leur pronostic vital. Les AVC cardio-emboliques sont liés à un embol cardiaque de survenue soudaine (195), tandis que les AVC des grosses artères sont caractérisés par une sténose progressive d'une artère extra-crânienne et les AVC lacunaires sont des occlusions de petites artères cérébrales.

Les décès du premier mois survenaient pour moitié au cours de la première semaine pour tous les AVC ischémiques, excepté pour les victimes d'AVC lacunaires, qui décédaient majoritairement au cours de la troisième semaine. En effet, les mécanismes physiopathologiques de chaque AVC ischémique conduisent à des localisations ischémiques différentes, des tailles de lésions plus ou moins grandes et des surfaces non irriguées plus ou moins importantes selon le type d'AVC qui peuvent expliquer ces différentes dynamiques de mortalité.

TRAITEMENTS A LA PHASE AIGUE D'UN AVC ISCHEMIQUE DANS LE REGISTRE DES AVC DE LILLE

La thrombolyse et la thrombectomie sont deux procédures de revascularisation qui se sont largement répandues dans les services hospitaliers dans les dernières décennies.

A Lille une thrombolyse était réalisée dans seulement 16 % des AVC ischémiques, entre 2014 et 2019, sans différence significative selon le sous-type d'AVC. Selon la société française neurovasculaire, au moins 10 à 15 % des patients pourraient, en effet, bénéficier d'une thrombolyse en France. Ce chiffre, qui peut paraître particulièrement bas, s'explique en grande partie par les limites liées aux indications et contre-indications de ce geste de revascularisation. Dans les analyses réalisées sur les données de 2018, 50 % des patients présentaient un score NIHSS trop bas (<4) ou trop élevé (>25) pour une thrombolyse, 18 % recevaient un anticoagulant, 9 % présentaient un diabète et des antécédents d'AVC et 4 % des antécédents d'épilepsie. Ainsi le taux relativement faible de réalisation de la thrombolyse s'explique en partie par les contre-indications de cette pratique. Enfin, chez 40 % des patients les délais entre les premiers symptômes et le contact avec les services de soins étaient trop longs pour pouvoir déclencher le geste de revascularisation. Or le délai d'arrivée aux urgences après un AVC, point important de la prise en charge, dépend entre autres de la connaissance des signes d'AVC par la personne atteinte ou son entourage, de la reconnaissance du besoin urgent de services médicaux et de la rapidité du transport qui sont des facteurs sur lesquels des améliorations sont encore possibles. Plusieurs études ont montré un impact positif des campagnes grand public sur les connaissances de la population concernant les facteurs de risque d'AVC, les symptômes et la conduite à tenir en cas de survenue d'AVC et qu'il convient de poursuivre.

Une thrombectomie était réalisée chez 8 % des patients (hors AVC lacunaires pour lesquels cette procédure n'est pas indiquée). Cette technique de reperfusion récente est privilégiée pour les AVC des grosses artères pour lesquelles elle était réalisée dans 17 % des cas, en raison de leur diamètre accessible (28), et est indiquée dans des conditions particulières, jusqu'à 6 heures après le début des symptômes, chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire) (43). La thrombectomie dont les taux de prescription ont augmenté depuis 2014 pour atteindre 8 % à Lille en 2019 a démontré son bénéfice dans la reperfusion artérielle partielle ou complète par rapport à la thrombolyse seule (44). Cette innovation toujours en cours de déploiement, reste peu pratiquée par les cliniciens.

FACTEURS ASSOCIES A LA LETALITE DES AVC

LE SEXE ET L'AGE

À Lille, l'âge moyen de survenue de l'AVC était de 4 à 9 ans plus élevé chez les femmes que chez les hommes pour tous les sous-types d'AVC, soulignant un risque d'AVC moins important chez les femmes à un plus jeune âge. Néanmoins, la combinaison d'une proportion plus élevée de femmes dans les tranches d'âges supérieures de la population et de l'augmentation du risque vasculaire, notamment de la prévalence de la FA, dans ces mêmes tranches d'âge (196), se traduit par un plus grand nombre d'AVC chez les femmes dans la population.

Un âge avancé est systématiquement associé à un moins bon pronostic après un événement vasculaire coronaire ou cérébral (137,138,183). De nombreuses études ont également rapporté un pronostic moins favorable après un événement vasculaire chez les femmes par rapport aux hommes, principalement lié à leur âge plus avancé (197,198), ce que confirment nos résultats. En effet, la létalité à 28 jours était similaire entre les femmes et les hommes quel que soit l'âge (191) après un AVC hémorragique mais était légèrement plus élevée chez les femmes que les chez hommes après un AVC ischémique. Cependant, cette différence de létalité en fonction du sexe disparaissait après ajustement sur l'âge, ce qui suggère que l'âge explique principalement cette différence.

ANTECEDENTS ET COMORBIDITES

La gravité de l'AVC (évaluée par le score NIHSS) (137,138,183) à l'admission, les antécédents d'AVC, de maladie cardiovasculaire (cardiopathies ischémiques et infarctus du myocarde) (199,200) et de FA (199–201) sont des facteurs de létalité largement documentés de l'AVC, confirmant ainsi que le tableau clinique du patient à la phase aiguë de l'épisode cérébro-vasculaire et ses antécédents vasculaires (qui peuvent en outre, être les indicateurs d'une mauvaise santé générale du patient polyvasculaire), sont des facteurs de mauvais pronostic.

À Lille, entre 2014 et 2019, 21 % des patients ischémiques et 44 % des patients cardioemboliques présentaient des antécédents de FA connus. En outre, une FA était découverte au cours de l'hospitalisation chez 10 % des patients ischémiques et 23 % des patients cardioemboliques. Ces résultats documentent la part significative de patients FA non diagnostiqués et donc non traités pour ce facteur de risque, ayant probablement conduit à leur événement.

De plus, parmi les patients cardioemboliques dont la FA était connue, seuls 56 % recevaient des anticoagulants à l'entrée (31 % AVK, 20 % anticoagulants oraux directs et 6 % héparines) suggérant un déficit de prophylaxie du risque cardioembolique. Les nouveaux anticoagulants sont pourtant

venus enrichir le panel thérapeutique disponible ces dernières années, pour autant, certaines contre-indications (risque hémorragique), une absence d'indication (selon le score CHA₂DS₂VASc), ou une FA réduite depuis plus de 4 semaines peuvent aussi expliquer la part des patients non traités par anticoagulants. Ainsi, les patients dont la FA était inconnue au moment de l'AVC, et ceux ne bénéficiant pas d'un traitement approprié de la FA, doivent représenter des cibles prioritaires en termes de prévention et de recherche.

L'ETIOLOGIE DE L'AVC

Bien que de nombreux travaux aient décrit les facteurs de risque de la létalité, très peu d'études ont étudié si l'étiologie de l'AVC ischémique était elle-même associée à la létalité, en contrôlant, dans un modèle multivarié, l'ensemble des autres caractéristiques cliniques et thérapeutiques qui différencient les types d'AVC ischémiques. Nos analyses montrent ainsi que les AVC lacunaires ont un meilleur pronostic à 28 jours que les AVC de cause indéterminée, après ajustement sur le sexe, l'âge, le niveau de gravité, les antécédents et la prise en charge. L'étiologie de l'AVC est donc un facteur de risque de létalité indépendant, ce qui peut s'expliquer par les mécanismes physiopathologiques à l'origine des localisations, tailles et surfaces de lésions différentes.

Comme l'étiologie de l'AVC influence indépendamment le pronostic de l'AVC, nous avons regardé dans une seconde approche, les facteurs associés à la létalité de chacune des catégories étiologiques : l'association entre le risque de décéder et un AVC antérieur était plus prononcée pour l'AVC cardio-embolique, alors que l'association entre le risque de décéder et des antécédents de maladies cardiovasculaires était plus élevée pour un AVC de cause indéterminée. Enfin, la relation entre la FA et la létalité était particulièrement forte pour les AVC de cause indéterminée et pourrait être liée à la forte proportion d'événements cardioemboliques parmi ces AVC.

Aussi est-il important de souligner que l'étiologie de l'AVC (et son mécanisme physiopathologique sous-jacent), retenue à l'admission du patient dans les services de soins, restent des facteurs déterminants du pronostic de l'AVC qu'il convient d'étudier et de prendre en charge de façon spécifique.

LA PRISE EN CHARGE

Les améliorations des méthodes diagnostiques permettant une meilleure caractérisation de l'AVC ont permis de mieux préciser leur étiologie et ont conduit à une prise en charge plus efficiente, susceptible d'avoir fait évoluer le pronostic des AVC. Nos analyses multivariées ne mettent cependant pas en évidence de relation forte entre un traitement ou une procédure de

revascularisation et le pronostic à 28 jours qui permettraient d'objectiver ces bénéfices. Un manque de puissance statistique dans notre série ou encore un délai trop court avant que l'effet de ces traitements ne puisse être observé, peuvent aussi expliquer cette absence d'association.

Seule la prescription d'héparines à l'admission était associée à une létalité à 28 jours plus élevée qui peut s'expliquer par l'augmentation du risque hémorragique ou la co-occurrence de comorbidités majeures chez les patients héparinés. Cette hypothèse nécessiterait des investigations supplémentaires.

Les lieux de résidence des patients et de prise en charge étaient également associés au pronostic des AVC. En effet, le risque de décès après un AVC cardio-embolique ou un AVC de cause indéterminée était 1,7 fois plus élevé chez les résidents en EHPAD que chez les personnes vivant à domicile, ce qui reflète certainement une fragilité accrue chez les personnes âgées résidant en EHPAD (137,138,202,203). Enfin, le traitement dans un service de neurologie améliorait la survie de 60 % à 90 % pour tous les sous-types d'AVC, pouvant indiquer des biais de sélection : les patients les plus sévères décèdent très rapidement aux urgences et n'atteignent donc pas le service de neurologie ; ou les patients déjà hospitalisés avec des comorbidités sévères ou les personnes âgées en EHPAD ne sont pas transférées dans les services de neurologie en raison de leur fragilité et de leur espérance de vie limitée. Ces résultats confirment la nécessité d'être traité dans un service spécifique ayant une expertise dans les troubles neurologiques, lorsque ceci est possible (204).

Ce travail a donné lieu à un premier article paru dans le *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* le 23/06/2020 puis à un article précisant les facteurs de risques associés dans *l'European Journal of Neurology* en Juillet 2021 dans lesquels j'ai réalisé les analyses statistiques et écrit les articles.

Pour aborder la problématique des traitements associés à la létalité des AVC j'ai eu l'opportunité d'encadrer le stage d'internat de 6 mois de Léonie Langanay qui a réalisé les analyses statistiques et écrit la première version d'un article en cours de finalisation.

Ce travail a également fait l'objet de deux communications affichées : la première sur les différences de létalités en fonction de l'étiologie de l'AVC que j'ai présenté à *l'European stroke organisation* en Novembre 2020, la seconde précisant les traitements associés à la létalité à 28 jours dont j'ai encadré la réalisation pour le 14th *world stroke congress* à Singapour en Octobre 2022.

Received: 19 March 2021 | Accepted: 14 April 2021

DOI: 10.1111/ene.14876

ORIGINAL ARTICLE

european journal
of neurology
the official journal of the European Academy of Neurology

Large disparities in 28-day case fatality by stroke subtype: data from a French stroke registry between 2008 and 2017

Victoria Gauthier | Dominique Cotel | Philippe Amouyel | Jean Dallongeville |

Aline Meirhaeghe 

Facteurs de Risque et Déterminants
Moléculaires des Maladies Liées au
Vieillessement, INSERM, CHU Lille, Institut
Pasteur de Lille, Univ. Lille, Lille, France

Correspondence

Aline Meirhaeghe, Facteurs de Risque
et Déterminants Moléculaires des
Maladies Liées au Vieillessement, INSERM
UMR1167, Institut Pasteur de Lille, 1 rue
du Pr Calmette, BP 245, F-59019 Lille
cedex, France.
Email: aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr

Funding information

This work was funded by Santé Publique
France, INSERM and the Institut Pasteur
de Lille.

Abstract

Background and purpose: The objectives of the present analysis were to assess 28-day stroke case fatality according to the stroke aetiology and to identify associated factors.

Methods: All stroke events in adults aged ≥ 35 years between 2008 and 2017 were collected in a population-based stroke registry in northern France.

Results: Out of a total of 2933 strokes, there were 479 (16%) haemorrhagic strokes and 2454 (84%) ischaemic strokes; the 28-day case fatality rates were 48% and 15%, respectively. Three-quarters of the 28-day case fatalities occurred within 6 days of the event for haemorrhagic strokes and within 16.5 days for ischaemic strokes. After an ischaemic stroke, the case fatality rate was higher for women (18%) than for men (12%, $p < 0.0001$); however, this difference disappeared after adjustment for age. Cardioembolic strokes (34%) and strokes of undetermined cause (33%) were the most common ischaemic subtypes, with case fatality rates of 16% and 18%, respectively. Large artery atherosclerosis (11%) and lacunar strokes (10%) were less common, and both types had a case fatality rate of 3%. Age at the time of the event and stroke severity were both significantly associated with case fatality. For some types of stroke, a history of cardiovascular events and residence in a nursing home were associated with a poor prognosis. Medical care in a neurology ward was inversely associated with case fatality, for all stroke subtypes.

Conclusions: In northern France, post-stroke case fatality remains high, especially for haemorrhagic stroke. Being treated in a neurology ward improved survival by around 80%.

KEYWORDS

case fatality, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, registry, TOAST

INTRODUCTION

Case fatality rates for acute stroke vary markedly from one study to another; these disparities might be directly related to the stroke's aetiology [1,2]. Furthermore, studies in Europe differ with regard to the enrolment criteria, design (hospital-based observational studies

vs. population-based registries), age range and stroke aetiology ascertainment. Geographical disparities might also be ascribable to differences in the population's socioeconomic status or in national medical care strategies [3–7].

Better knowledge of short-term post-stroke outcomes and case fatality as a function of the aetiology may help neurologists to give

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *European Journal of Neurology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology

a more accurate prognosis. However, literature data on 28-day case fatalities for the various ischaemic stroke subtypes are scarce [8–11]. In France, stroke case fatality has been studied in the Dijon stroke registry [4,5,12] and in hospital-based administrative databases [13,14]. However, the latter do not include information on outpatient events and do not enable a detailed analysis by ischaemic stroke subtype.

In order to expand the data on stroke mortality in Europe, the objectives of the present study were (i) to assess and compare 28-day stroke case fatality rates as a function of the stroke aetiology and (ii) to identify factors possibly associated with case fatality in a region of France where the vascular risk is high. To this end, the exhaustive data recorded in a population-based stroke registry in the city of Lille (northern France) between 2008 and 2017 were analysed.

METHODS

The Lille Stroke Registry was created in 2008. All stroke events in adults aged 35 or over living in the city itself or the adjoining towns of Lomme and Hellemmes are recorded.

Each stroke event registered between 1 January 2008 and 31 December 2017 was included in the present analysis. According to the French national census in 2016, the area covered by this population-based registry contains a total of 232,737 inhabitants, of whom 94,331 were aged 35 or over. Cases of stroke were identified using several overlapping sources of case ascertainment in all the public- and private-sector hospitals, nursing homes, emergency departments and neurology departments in the area covered. The sources were cross-checked to ensure exhaustiveness, with notably a review of discharge letters, radiography department records, computerized lists covering the diagnosis upon discharge from hospital, emergency department case lists and death certificates. All incident (first-ever) and recurrent strokes were taken into account, regardless of whether or not the patient had been hospitalized. Cases of stroke were defined according to the World Health Organization's criteria as 'a focal (or at times global) neurological impairment of sudden onset, and lasting more than 24 h (or leading to death), and of presumed vascular origin' [15]. The cases were assessed on the basis of the patient's medical history (symptoms for more than 24 h), clinical examinations and radiological data. The patient's medical records and the registry database were screened for previous strokes.

Patients having experienced a transient ischaemic attack (i.e., an event whose cognitive and neurological symptoms disappeared within 24 h), brain tumour, multiple sclerosis, epilepsy, intracerebral haemorrhage or subdural haematoma related to traumatic brain injury were not included in the registry. In contrast, patients having recovered within 24 h of thrombolysis or thrombectomy were included. The stroke subtype was diagnosed on the basis of clinical signs and cerebral imaging. Radiographic data were used to define the stroke as an ischaemic stroke, a spontaneous intracerebral haemorrhage, a subarachnoid haemorrhage (excluded from this analysis)

or a stroke that could not be classified as ischaemic or haemorrhagic (also excluded from this analysis).

In 2017, the mean \pm standard deviation number of data sources per case was 3.8 ± 1.1 . Internal quality controls showed that only 1%–3% of cases are missing from the registry (cases occurring outside the area).

Aetiologies of ischaemic stroke

The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria were used to define the five major pathophysiological subtypes of ischaemic stroke: cardioembolic stroke, large artery atherosclerosis, lacunar stroke, stroke of other determined causes (such as vasculitis or dissection) and stroke of undetermined cause [16].

Recorded variables

Survival was evaluated at 28 days post-stroke. All deaths were checked with the patient's family physician, in the local office of vital records and in the French national death certificate database. From 2008 onwards, the presence or absence of the following risk factors was recorded: previous stroke, a history of cardiovascular disease, a history of atrial fibrillation (AF) and place of treatment. From 2012 onwards, neurological impairments were assessed using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score [17] on admission. On the basis of the NIHSS score, stroke severity was categorized as minor/moderate (score <15) or severe (score ≥ 15). The place of medical care was coded as a neurology department (neurology or neurosurgery departments in private- or public-sector hospitals) or another type of department (other departments in private- or public-sector hospitals or in nursing homes or rehabilitation units). The other variables were categorized as being present or absent.

Statistical analyses

Qualitative variables were compared using a chi-squared test and Fisher's exact test. Quantitative variables were compared using Student's *t* test. The survival time was defined as the time interval between the date of stroke symptom onset and the date of death. The 28-day case fatality rates were compared using proportion tests. Survival was analysed using the Kaplan–Meier method and (when valid) the log-rank test. Lastly, for deceased patients, the time between stroke onset and death was depicted as a box plot for each stroke subtype and compared using the Kruskal–Wallis test. Age- and sex-adjusted Cox regression models were built to assess the relationships between case fatality and variables of interest. Possible interactions with sex were investigated by including an interaction term in the model. All statistical analyses were performed with R software (version 3.5) [18] and the threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

Ethics

Implementation of the Lille Stroke Registry had been approved by the French National Registry Committee (Comité National des Registres reference 2015/04/07) and the French National Institute for Public Health (Santé Publique France). The present study was authorized by the French National Data Protection Commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, Paris, France; reference 986001 V 3). All data were anonymized prior to analysis.

RESULTS

Between 2008 and 2017, 3131 strokes of all types were recorded. A total of 103 meningeal haemorrhages and 91 non-specified strokes were excluded. Four patients were lost to follow-up at 28 days. The analyses were therefore based on 2933 strokes, of which 2332 (80%) were incident (first-ever).

The 2933 cases comprised 479 haemorrhagic strokes (16%) and 2454 ischaemic strokes (84%). When considering the ischaemic strokes, 34% were cardioembolic, 33% were of undetermined cause, 11% were due to large artery atherosclerosis, 10% were lacunar and 5% had other causes. In addition to the TOAST subtypes, 5% of the cases were 'probable' cerebral infarctions and 2% were cerebral infarctions with two or more causes (data not shown).

The proportion of women was higher for ischaemic strokes (and especially cardioembolic strokes: 64%, $p < 0.01$), whereas the proportion of men was slightly higher for large artery atherosclerosis (60%, $p < 0.01$) (Table 1). Depending on the type of stroke, women patients were 4–9 years older than men patients. There were significant differences in the risk factor distribution from one ischaemic stroke subtype to another (Table 1). The proportion of patients with a history of cardiovascular disease was lower for haemorrhagic strokes than for ischaemic strokes (14% and 20%, respectively; $p < 0.01$). The mean NIHSS score on admission was 11.8 for haemorrhagic strokes and 7.2 for ischaemic strokes ($p < 0.0001$). The proportion of patients treated in a neurology ward was higher for ischaemic strokes than for haemorrhagic strokes (81% and 63%, respectively; $p < 0.0001$). With regard to the ischaemic stroke subtypes, patients with cardioembolic stroke were more likely to have a history of cardiovascular disease (26%) and AF (57%) than patients with other types. The highest NIHSS score (9.1) amongst ischaemic stroke subtypes was observed for cardioembolic strokes.

The 28-day survival rate was lower after a haemorrhagic stroke than after an ischaemic stroke ($p < 0.0001$) (Figure 1a); furthermore, three-quarters of the 28-day deaths occurred in the first 6 days for haemorrhagic strokes and the first 16.5 days for ischaemic strokes ($p < 0.0001$) (Figure 1b). The respective time intervals for men and for women did not differ significantly (data not shown).

The 28-day survival rate was higher for large artery or lacunar strokes than for other ischaemic stroke aetiologies ($p < 0.0001$) (Figure 2a). The time interval between an ischaemic stroke and death

differed according to the aetiology ($p < 0.05$) (Figure 2b). Many of the 28-day deaths occurred in the third week for lacunar stroke, and half of the deaths occurred in the first week for the other aetiologies.

Table 2 gives the 28-day case fatality rates by sex, age and stroke aetiology. The case fatality rate was higher after a haemorrhagic stroke than an ischaemic stroke (48% vs. 15%, respectively; $p < 0.0001$). There was no difference in the 28-day case fatality rate between men and women after a haemorrhagic stroke (46% and 51%, respectively; $p = 0.24$), whereas the rate was significantly higher in patients aged 75 and over than in patients under the age of 75 (54% and 41%, respectively; $p < 0.01$). After an ischaemic stroke, the case fatality was significantly higher in women than men (18% vs. 12%, respectively; $p < 0.0001$) and significantly higher in patients aged ≥ 75 than in patients < 75 (21% and 8%, respectively; $p < 0.0001$). A statistically significant interaction between sex and age ($p < 0.05$) was observed for case fatality after an ischaemic stroke: 9% and 7% respectively for men and women < 75 ($p = 0.34$), and 17% and 23% for men and women aged ≥ 75 ($p < 0.05$). However, sex was no longer associated with case fatality after adjustment for age.

The 28-day case fatality rates were lowest for large artery atherosclerosis or a lacunar stroke (3%; $p < 0.0001$ compared with the 28-day case fatality rate for cardioembolic stroke). For cardioembolic stroke, stroke of undetermined causes and stroke due to other causes, the case fatality rates were 16%, 18% and 19%, respectively (Table 2). The case fatality rates by stroke subtype including incident events only are presented in Table S1. The results were similar to those observed for stroke events as a whole.

Table 3 shows the adjusted hazard ratios (HRs) for 28-day case fatality and clinical characteristics, by stroke aetiology. Age > 75 was significantly associated with case fatality after a haemorrhagic stroke (HR 1.5), a cardioembolic stroke (HR 2.1) and a stroke of undetermined cause (HR 4.5). Having a previous stroke was a risk factor for cardioembolic stroke only (HR 1.8), whereas a history of cardiovascular disease or a history of AF were risk factors for strokes of undetermined cause only (HR 1.8 and 2.6, respectively). Living in a nursing home was a risk factor for case fatality after a cardioembolic stroke (HR 1.7) and a stroke of undetermined cause (HR 1.6). Treatment in a neurology department was inversely associated with case fatality for all stroke subtypes ($0.1 < HR < 0.4$). The risk factor with the largest effect size for case fatality for all stroke subtypes (except for lacunar stroke) was an NIHSS score of 15 or more. Indeed, a less severe haemorrhagic or ischaemic stroke was associated with better survival ($p < 0.0001$; Figure 3). Lastly, the very small number of deceased events after large artery atherosclerosis and lacunar stroke prevented us from assessing associations in these groups.

DISCUSSION

In the population-based Lille Stroke Registry, the 28-day case fatality after stroke remained high between 2008 and 2017, especially for haemorrhagic stroke. For ischaemic strokes, the case fatality ranged

TABLE 1 Baseline characteristics of patients by stroke subtype in the Lille Stroke Registry, 2008–2017

	Haemorrhagic stroke		Ischaemic stroke		Ischaemic stroke subtypes					
	n (%)	p	n (%)	p	Cardioembolic	Undetermined cause	Large artery atherosclerosis	Lacunar	Other cause	p
Number	479 (16)		2454 (84)		840 (34)	815 (33)	271 (11)	247 (10)	113 (5)	
Women	251 (52.4)		1365 (55.6)	0.19	541 (64.4)	447 (54.8)	109 (40.2)	120 (48.6)	54 (47.8)	<0.0001
Age, years	74 ± 14		74 ± 14	0.41	78 ± 13	73 ± 15	73 ± 12	73 ± 14	61 ± 16	<0.0001
Age (men), years	69 ± 14		70 ± 13	0.28	73 ± 12	69 ± 14	71 ± 12	69 ± 14	59 ± 13	<0.0001
Age (women), years	78 ± 14		77 ± 14	0.76	81 ± 12	76 ± 15	75 ± 12	76 ± 12	63 ± 19	<0.0001
Previous stroke	83 (17.6)		501 (20.5)	0.15	193 (23.1)	136 (16.7)	39 (14.4)	44 (17.9)	29 (25.9)	<0.0001
Previous CV disease	66 (14.1)		488 (20.0)	<0.01	220 (26.3)	129 (15.9)	53 (19.6)	31 (12.6)	12 (10.7)	<0.0001
Previous atrial fibrillation	109 (23.2)		650 (26.6)	0.13	477 (56.9)	89 (10.9)	14 (5.2)	12 (4.9)	10 (8.9)	<0.0001
NIHSS score on admission ^a	11.84 ± 8.2		7.22 ± 7.2	<0.0001	9.12 ± 8.1	6.42 ± 6.5	7.54 ± 6.8	3.88 ± 3.1	5.91 ± 7.7	<0.0001
Residence in a nursing home	43 (11.6)		218 (11.1)	0.77	89 (12.5)	71 (11.1)	10 (4.9)	18 (9.0)	4 (4.2)	<0.01
Treated in a neurology ward	295 (62.8)		1957 (80.7)	<0.0001	706 (84.9)	619 (77.1)	239 (89.2)	221 (90.2)	80 (70.8)	<0.0001

Note: Values are quoted as n (%) or the mean ± standard deviation.

Abbreviations: CV, cardiovascular; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

^aRecorded in the registry since 2014 only.

p from a chi-squared test; or Student's t test.

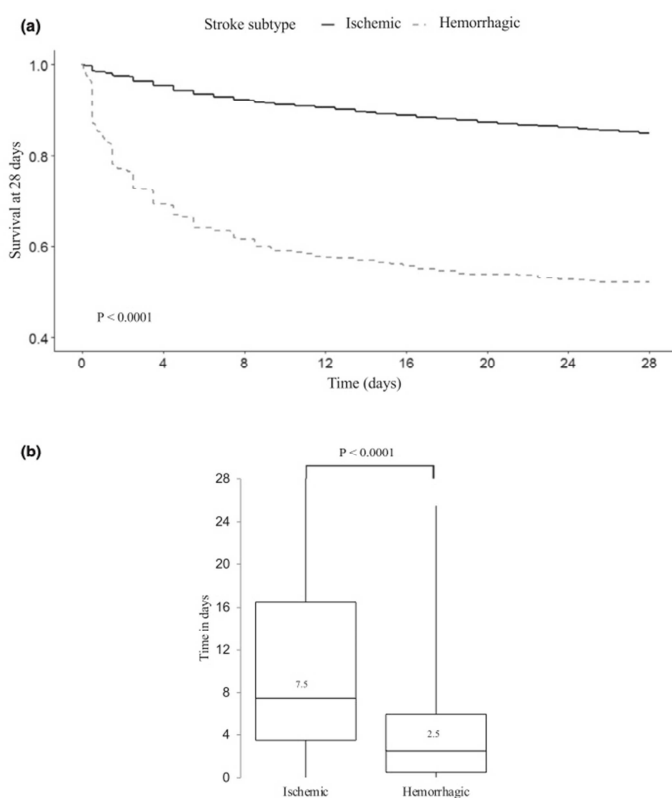


FIGURE 1 Survival and the time interval between the onset of stroke and death, by stroke subtype, Lille Stroke Registry, 2008–2017. (a) Survival curve at 28 days by stroke subtype. (b) Box plot of delay (in days) between the onset of stroke and death, by stroke subtype

widely according to the aetiology: from 3% in large artery and lacunar strokes to 15%–20% for the other ischaemic stroke subtypes. In addition to stroke aetiology, age and stroke severity were the main predictors of 28-day case fatality. Treatment in a neurology department was associated with improved survival for all stroke subtypes.

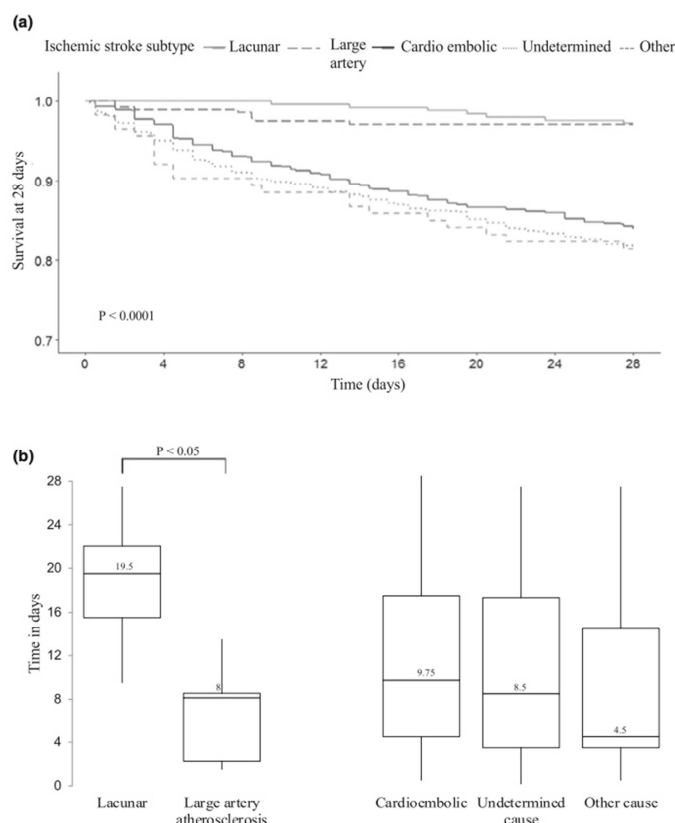
Haemorrhagic and ischaemic strokes accounted for 16% and 84% respectively of the stroke events in this population-based registry. The 28-day case fatality rate was three times higher for haemorrhagic stroke than for ischaemic stroke. Our findings confirm earlier observations in Europe and worldwide [3,7,19] and extend them to a European region in which the vascular risk is high [20,21]. Although haemorrhagic strokes were less frequent than ischaemic strokes, the prognosis for the former was far less favourable. For haemorrhagic strokes, 75% of the 28-day deaths occurred in the first week after the event, compared with 50% of the deaths for ischaemic strokes.

In line with data from other population-based studies in Europe [10,22,23] large artery atherosclerosis and lacunar strokes accounted for 11% and 10% of all ischaemic strokes, respectively, whereas cardioembolic stroke and stroke of undetermined cause were more frequent (34% and 33%, respectively). Subtype-specific data on 28-day case fatalities are scarce. In the present study, the rate for large artery atherosclerosis (3%) was in the lower range of

values reported elsewhere (between 3% and 17%). This observation may be related to the recent improvements in stroke management in northern France—the use of mechanical thrombectomy for large artery occlusions, for example [24]. The favourable prognosis after lacunar stroke (3%) observed here was in line with the literature range (i.e., case fatality rates between 1% and 4%), and similar rates were found elsewhere for stroke of undetermined cause (between 13% and 26%) [5,12,25–30]. Lastly, the 28-day case fatality rate for cardioembolic stroke (16%) was slightly lower than the values reported in other studies (between 17% and 30%). This difference might have been due to better prophylaxis of cardioembolic stroke with new-generation anticoagulants (resulting in smaller strokes caused by subclinical AF) or the benefits of overall vascular risk factor management [31]. Of note, concerning reperfusion therapy, the proportion of patients treated after an ischaemic stroke during the study period was 15% (14% for intravenous recombinant tissue plasminogen activator between 2008 and 2017, and 6% for mechanical thrombectomy since 2014; data not shown).

Age has been consistently linked to case fatality after haemorrhagic and ischaemic strokes [28,29,32]. In the present study, the mean age was 4–9 years higher amongst women than amongst men for all stroke subtypes, suggesting that women are protected against

FIGURE 2 Survival and the time interval between stroke onset and death, by ischaemic stroke subtype, in the Lille Stroke Registry, 2008–2017. (a) Survival at 28 days by ischaemic stroke subtype. (b) Time interval (in days) between the onset of stroke and death, by ischaemic stroke subtype



cerebrovascular events at a younger age. With respect to stroke aetiology, there was no difference in the case fatality rate between men and women after a haemorrhagic stroke. In contrast, the case fatality after ischaemic stroke was higher in women over 75. However, this difference disappeared after adjustment for age, which indicates that

age contributed to the sex difference. Another confounding factor may possibly be stroke severity. As stroke severity from 2012 has been recorded in the registry, analyses using the 2012–2017 subsample were also performed and HRs of 28-day case fatality for stroke severity were further adjusted. The adjusted data confirmed that there

TABLE 2 Crude case fatality rate by stroke subtype, overall and by sex and age in the Lille Stroke Registry, 2008–2017

	Total	Men	Women	p	<75 years of age	≥75 years of age	p
Haemorrhagic stroke	48 [44; 53]	46 [39; 52]	51 [45; 57]	0.24	41 [35; 48]	54 [48; 60]	<0.01
Ischaemic stroke	15 [14; 17]	12 [10; 14]	18 [16; 20]	<0.0001	8 [7; 10]	21 [19; 23]	<0.0001
Cardioembolic	16 [14; 19]	12 [9; 17]	19 [16; 22]	<0.05	9 [6; 13]	20 [17; 24]	<0.0001
Undetermined cause	18 [16; 21]	16 [12; 20]	20 [17; 24]	0.09	7 [5; 10]	29 [25; 33]	<0.0001
Large artery atherosclerosis	3 [2; 6]	1 [0; 5]	6 [3; 11]	0.06	1 [0; 5]	5 [2; 10]	0.15
Lacunar	3 [1; 6]	2 [0; 6]	4 [2; 10]	0.27	2 [0; 6]	4 [2; 9]	0.45
Other cause	19 [12; 27]	17 [9; 28]	20 [12; 33]	0.64	17 [11; 26]	24 [11; 43]	0.43

Notes: Case fatality rates are reported as the percentage [95% confidence interval]. p from a chi-squared test.

TABLE 3 Hazard ratios for 28-day case fatality by clinical characteristic and stroke subtype in the Lille Stroke Registry, 2008–2017

	Ischaemic stroke subtype													
	Haemorrhagic stroke	p	Ischaemic stroke	p	Cardioembolic	p	Undetermined cause	p	Large artery atherosclerosis	p	Lacunar	p	Other cause	p
N deceased/N total	232/479		380/2454		138/840		149/815		8/271		7/247		21/113	
Women vs. men ^a	1 [0.8; 1.3]	0.98	1.2 [0.9; 1.4]	0.2	1.1 [0.8; 1.7]	0.54	0.9 [0.6; 1.2]	0.35	4.0 [0.8; 20.2]	<0.0001	2.0 [0.4; 10.8]	<0.0001	1.1 [0.5; 2.7]	0.81
Age ≥75 years ^b	1.5 [1.1; 1.9]	<0.01	2.5 [2.0; 3.2]	<0.0001	2.1 [1.4; 3.4]	<0.0001	4.5 [3.0; 6.8]	<0.0001	3.1 [0.6; 15.7]	<0.0001	2.0 [0.4; 11.0]	<0.0001	1.3 [0.5; 3.6]	0.60
Previous stroke ^c	1.3 [0.9; 1.8]	0.11	1.5 [1.2; 1.9]	<0.001	1.8 [1.3; 2.6]	<0.001	0.8 [0.5; 1.3]	0.36	1.0 [0.1; 8.4]	<0.001	0.9 [0.1; 7.8]	<0.001	1.2 [0.5; 3.2]	0.70
History of cardiovascular disease ^c	1.3 [0.9; 1.9]	0.14	1.5 [1.2; 1.9]	<0.001	1.2 [0.8; 1.7]	0.44	1.8 [1.2; 2.6]	<0.001	0.6 [0.1; 4.9]	<0.001	2.8 [0.5; 15.9]	<0.001	1.3 [0.8; 6.9]	0.14
Previous atrial fibrillation ^c	1.2 [0.9; 1.6]	0.23	1.4 [1.2; 1.8]	<0.005	1.1 [0.8; 1.6]	0.51	2.6 [1.8; 3.8]	<0.0001	4.0 [0.7; 24.4]	<0.0001	NC	<0.0001	1.6 [0.4; 6.5]	0.50
NIHSS score ≥15 ^{c,d}	5.3 [2.5; 11.1]	<0.0001	6.9 [4.5; 10.6]	<0.0001	7.1 [3.8; 13.3]	<0.0001	5.9 [2.9; 12.3]	<0.0001	6.4 [0.5; 75.9]	<0.0001	NC	<0.0001	19.6 [2.0; 193.6]	<0.05
Residence in a nursing home ^c	1.1 [0.7; 1.7]	0.83	1.8 [1.4; 2.4]	<0.0001	1.7 [1.1; 2.7]	<0.05	1.6 [1.1; 2.5]	<0.05	NC	<0.05	4.6 [0.8; 26.3]	<0.05	NC	-
Treated in a neurology ward ^c	0.1 [0.1; 0.2]	<0.0001	0.22 [0.2; 0.3]	<0.0001	0.3 [0.2; 0.4]	<0.0001	0.4 [0.3; 0.5]	<0.0001	0.2 [0.1; 0.9]	<0.0001	0.1 [0; 0.5]	<0.0001	0.1 [0; 0.2]	<0.0001

Notes: Adjusted hazard ratios are quoted with their 95% confidence interval.

p values for large artery atherosclerosis and lacunar strokes were not calculated due to the small number of deceased patients.

On the basis of the NIHSS score, stroke severity was categorized as not severe (score <15) or severe (score ≥15).

Abbreviations: NC, not calculable, as there was at least one zero cell; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

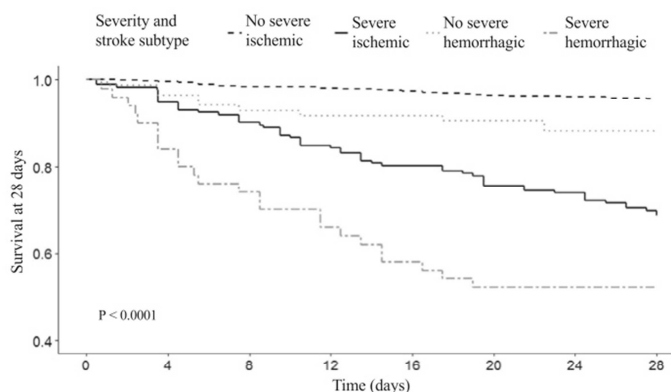
^aAdjusted for age.

^bAdjusted for sex.

^cAdjusted for age and sex.

^dRecorded in the registry since 2014 only.

FIGURE 3 28-day survival by stroke severity and stroke subtype, Lille Stroke Registry, 2008–2017. On the basis of the NIHSS score, stroke severity was categorized as not severe (score <15) or severe (score ≥15)



was no difference in case fatality between men and women and that in fact the apparent sex difference was mainly due to age (Table S2). This hypothesis is consistent with a recent meta-analysis in which the higher case fatality observed in women versus men was mostly related to their older age [33]. Therefore, as seen for coronary heart disease, women appear to be protected from vascular complications until later in life. This sex advantage might disappear in the future, once the impact of smoking amongst women—a habit that increased significantly in the 1980s—becomes effective.

In the present study, a previous stroke, a history of cardiovascular disease and a history of AF were strongly associated with 28-day case fatality after an ischaemic stroke [34,35]. The association with a previous stroke was more pronounced for cardioembolic stroke, whereas the association with a history of cardiovascular disease was more pronounced for stroke of undetermined cause. AF is a mortality risk factor for ischaemic stroke [34–36]. In the present study, this relationship was particularly strong for strokes of undetermined cause; this association might be linked to the high proportion of cardioembolic events amongst cryptogenic strokes.

In agreement with earlier reports, stroke severity (as assessed by the NIHSS score) was strongly associated with case fatality after ischaemic stroke [28,29,32]; depending on the aetiological subtype, the risk was multiplied by as much as 20. Furthermore, the risk of death after a cardioembolic stroke or a stroke of undetermined cause was 1.7 times greater in nursing home residents than in people living at home; this might reflect increased frailty in elderly people [28,29,37,38]. Lastly, treatment in a neurology department was associated with 60%–90% lower case fatality rates for all stroke subtypes, showing the benefit of being treated in a specific department with expertise in neurological disorders and confirming the beneficial effects of the French national guidelines [39]. However, an inverse relationship in which (i) the most severe patients died very quickly at the emergency wards and therefore do not reach the neurological ward or (ii) people already hospitalized with severe comorbidities or elderly people in nursing homes are not transferred into the neurological ward, due to their associated pathologies or frailty, cannot be ruled out.

Our study had several limitations. First, the lack of baseline and post-stroke modified Rankin scale scores limited our knowledge of the prognosis. Secondly, the analyses were performed only on data from subjects aged 35 and over, since events in younger people were not recorded before January 2016 in the registry. Lastly, the numbers of cases for the rarest stroke aetiologies were relatively low, which limited the analyses' statistical power, especially for the analysis of trends in case fatality rates during the studied period. The study also had a number of strengths. The use of a population-based registry of in-hospital and out-of-hospital cases in a defined geographical area enabled us to exhaustively assess events and accurately analyse the case fatality data. Furthermore, there were very few missing data on 28-day vital status during the study period (2008–2017), since only four patients (0.13%) were lost to follow-up and the proportion of undetermined strokes, usually characterized by high early case fatality rates, was very low, contrary to what can be found in administrative economic databases [1,14]. Lastly, the present study was one of the largest yet to assess short-term survival as a function of the aetiology of ischaemic strokes; our findings might help neurologists to determine the patient's prognosis more reliably.

In conclusion, the present results (collected over a recent 10-year period) extended the literature data for Europe and provided a thorough description of short-term stroke case fatality rates at the population level. Our findings indicate that stroke aetiology is an important source of prognostic variability and that being treated in a neurology ward improved survival by around 80%.

ACKNOWLEDGEMENTS

The investigators are thanked for their valuable contribution to the careful data collection and validation. The physicians and neurologists who checked this process are also thanked.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no competing interests or conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoria Gauthier: Formal analysis (lead); methodology (lead); writing original draft (lead). **Dominique Cottel:** Data curation (equal); methodology (equal); validation (equal); writing review and editing (equal). **Philippe Amouyel:** Funding acquisition (lead); methodology (equal); project administration (equal); resources (equal); writing review and editing (equal). **Jean Dallongeville:** Conceptualization (equal); funding acquisition (equal); investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); resources (equal); supervision (equal); writing review and editing (equal). **Aline Meirhaeghe:** Conceptualization (equal); investigation (equal); methodology (equal); supervision (lead); validation (equal); writing review and editing (lead).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Aline Meirhaeghe  <https://orcid.org/0000-0001-6983-2364>

REFERENCES

- Lecoffre C, De Peretti C, Gabet A, et al. National trends in patients hospitalized for stroke and stroke mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017;48:2939-2945.
- De Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Oberlin P, Olié V, Woimant F. Regional disparities in acute and post-acute care of stroke patients in France, 2015. *Rev Neurol*. 2018;174:555-563.
- Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45:e391-e398.
- Béjot Y, Grelat M, Delpont B, et al. Temporal trends in early case-fatality rates in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88:985-990.
- Bejot Y, Catteau A, Caillier M, et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008;39:1945-1951.
- Wolfe CDA. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:211-216.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-369.
- Saber H, Thrift AG, Kapral MK, et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: a population-based study in the Middle East. *Int J Stroke*. 2017;12:835-843.
- Martinez-Majander N, Aarnio K, Pirinen J, et al. Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome. *Eur J Neurol*. 2018;25:535-541.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-2740.
- Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006;66:1335-1338.
- Bejot Y, Rouaud O, Durier J, et al. Decrease in the stroke case fatality rates in a French population-based twenty-year study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:439-444.
- Lecoffre C, De Peretti C, Gabet A, et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. *BEH*. 2017;5:95-101.
- Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of case fatality after hospitalization for stroke in France 2010 to 2015. *Stroke*. 2019;50:305-312.
- World Health Organization. Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. WHO STEPS stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance/Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization: World Health Organization; 2005. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43420>
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019. <https://www.r-project.org/>
- Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167-176.
- Tuppini P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, et al. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:274-286.
- Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011;29:43-50.
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-2516.
- Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34:2050-2059.
- Caparros F, Ferrigno M, Decourcelle A, et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy. *J Neurol*. 2017;264:1804-1810.
- Tan Y, Zhan L, Chen X, Guo J, Qin C, Xu E. Risk factors, clinical features and prognosis for subtypes of ischemic stroke in a Chinese population. *Curr Med Sci*. 2018;38:296-303.
- Wafa HA, Wolfe CDA, Bhalla A, Wang Y. Long-term trends in death and dependence after ischaemic strokes: a retrospective cohort study using the South London Stroke Register (SLSR). *PLoS Med*. 2020;17:e1003048.
- Lavados PM, Sacks C, Prina L, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007;6:140-148.
- Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and predictors of death poststroke: data from a multicenter prospective cohort of Lebanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:859-868.
- Soriano-Tárraga C, Giralte-Steinhauer E, Mola-Caminal M, et al. Biological age is a predictor of mortality in ischemic stroke. *Sci Rep*. 2018;8:4148.
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31:1062-1068.

31. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res.* 2017;120:514-526.
32. Wei W, Li S, San F, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine.* 2018;97:e0412.
33. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, et al. Sex differences in long-term mortality after stroke in the INSTRUCT (INternational STROKE oUt-Comes sTudy): a meta-analysis of individual participant data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(2):e003436.
34. Rønning OM, Stavem K. Predictors of mortality following acute stroke: a cohort study with 12 years of follow-up. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:369-372.
35. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:1873-1880.
36. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36:1115-1119.
37. Higuchi S, Kabeya Y, Matsushita K, et al. Barthel Index as a predictor of 1-year mortality in very elderly patients who underwent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: better activities of daily living, longer life: Barthel Index as ACS mortality predictor. *Clin Cardiol.* 2016;39:83-89.
38. Caldararo MD, Stein DE, Poggio JL. Nursing home status is an independent risk factor for adverse 30-day postoperative outcomes after common, nonemergent inpatient procedures. *Am J Surg.* 2016;212:202-208.
39. Schnitzler A. Indicateurs d'évaluation de la haute autorité de santé/ impact of the stroke plan on the management of acute ischemic stroke in France: trends of assessment indicators of the French National Authority for Health from 2011 to 2016. *BEH.* 2018;5:78-85.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Gauthier V, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J, Meirhaeghe A. Large disparities in 28-day case fatality by stroke subtype: data from a French stroke registry between 2008 and 2017. *Eur J Neurol.* 2021;28:2208–2217. <https://doi.org/10.1111/ene.14876>

Characteristics, Treatments, 28-day Case-Fatality and Risk Factors of ischemic strokes according to the TOAST Classification: The Lille Stroke Registry, 2014-2019

Léonie Langanay^a, Roberto Gonzalez Sanchez^a, Aghiles Hamroun^a, Luc Dauchet^a, Philippe Amouyel^a, Jean Dallongeville^a, Aline Meirhaeghe^a, Victoria Gauthier^a

^aUniv. Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 - RID-AGE - Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, F-59000 Lille, France.

Short title: Characteristics, Treatments, 28-day Case-Fatality and Risk Factors of Ischemic Strokes, according to the TOAST Classification.

Corresponding author:

Aline Meirhaeghe, PhD
INSERM UMR1167, Institut Pasteur de Lille
1 rue du Pr Calmette, BP 245, F-59019 Lille
cedex, France
Tel.: +33-320-877-257 Fax: +33-320-877-894

E-mail: aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr

En soumission

Keywords: Ischemic stroke, TOAST, case-fatality, risk factors, register.

ABSTRACT

Background and objectives

The goals of this analysis were to update information on risk factors, medical care and 28-day case-fatality of ischemic strokes (IS) according to their etiology.

Methods

All strokes occurring in adults between 2014 and 2019 have been documented in the stroke population-based registry of Lille, France (including university and regional hospitals,

private clinics, rehabilitation centers, nursing homes...). Case-fatality was calculated 28 days after the onset of symptoms of strokes. Characteristics and treatments were compared between ischemic stroke subtypes by multinomial logistic regressions. Associations between case-fatality and its risk factors were assessed by multivariate Cox models.

Results

We recorded 1440 IS (cardioembolic strokes: 36%, undetermined causes: 39%, large-artery atherosclerosis: 10%, small-vessel occlusion: 10%, other determined causes: 5%). The average sex-ratio (m/f) was 0.9, except for cardioembolic strokes (0.5) and large-artery atherosclerosis (1.7). The mean NIHSS score at admission for cardioembolic strokes was two times higher than the one of small-vessel occlusion. Thrombolysis was performed in 16% of IS. In non-thrombolysed patients the main contraindications were having a mild stroke, an advanced age or an exceeded delay. Atrial fibrillation was diagnosed in 44% of cardioembolic strokes, but an extra 23% was discovered during hospitalization. Among the cardioembolic stroke patients with known AF diagnosis, 52% had a prescription for an oral anticoagulant therapy. Ischemic strokes average case-fatality was 13%; higher in cardioembolic strokes (17%) and strokes of undetermined causes (14%) than in large-artery atherosclerosis (6%) and small-vessel occlusion (3%). In multivariate analyses, age, IS etiology, NIHSS score, atrial fibrillation, and previous prescription of heparins were all associated with a higher risk of 28-day case-fatality.

Conclusion

In this recent registry (2014 - 2019), IS case-fatality remains high. Age, IS etiology, severity, previous atrial fibrillation, and having a heparins prescription were independent predictors of one month case-fatality. Thrombolysis was performed in 16% ischemic strokes. Atrial fibrillation is still under-diagnosed and under-treated in cardioembolic stroke patients.

ABBREVIATIONS

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

CE: Cardioembolic strokes

UND: Undetermined Causes

LAA: Large-Arteries Atherosclerosis

SVO: Small-Vessel Occlusion

OC: Other Causes

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

AF: Atrial Fibrillation

OAC: Oral Anticoagulants

VKA: Vitamin K Antagonist

DOACs: Direct Oral Anticoagulants

HR: Hazard Ratio

IS: Ischemic stroke

CHD: Chronic Heart Disease

INTRODUCTION

Stroke's worldwide burden remains consequent, representing the second leading-cause of death, and the third cause of death and disability combined [1]. Due to population aging and growing, the absolute number of incident and prevalent strokes is increasing, as well as the number of deaths from stroke [1]. In developed countries, 80% of the stroke cases are due to ischemic events [2].

Ischemic strokes result from several etiologies [3]. Previous studies have described demographic characteristics [4–21], risk factors [4–20] and case-fatalities [15–26] of ischemic strokes according to TOAST classification. Altogether, these data have contributed to a better understanding of the natural history of the disease and a more effective primary and secondary prevention of ischemic stroke. In the past few years, therapeutic approaches have been transformed with, for example, the prescription of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation (AF) treatment for prevention of cardioembolic stroke [27]. The advent of reperfusion therapies [28–31] has also improved the prognosis of ischemic stroke events [32,33]. However, literature on treatments according to ischemic strokes

etiology is still scarce, as well as their possible impact on 28-day case fatality.

Therefore, the objectives of the present study were to update the information based on characteristics, medical care and prognosis of ischemic stroke events. To this end, in our population-based registry, we assessed risks factors and medical care of ischemic strokes according to etiology, as well as their associated 28-day case-fatality.

METHODS**Lille stroke registry**

The Lille stroke registry, created in 2008, was accredited by 'Santé Publique France' and 'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)'. It has been monitoring continuously all data for an adult population aged 35 and over (and aged 18 and over since 2016), residing in Lille and in the neighboring-cities of Lomme and Hellemmes. According to French national census in 2017, the monitored area contains 232783 inhabitants, including 189662 aged 18 and above, and 94510 aged 35 and above. Multiple sources (discharge letters in public and private hospitals, clinics and nursing homes, rehabilitation centers, computerized lists covering the hospital discharge diagnosis, emergency department computer lists, emergency medical call services computer generated lists, general practitioners, death certificates, etc) were carefully reviewed and cross-checked to ensure that all relevant information had been included. The annual average number of sources per case is 3.5 ± 1.1 . All incident strokes (first event for a patient) and recurrent strokes were identified, patients being hospitalized or not. A stroke diagnosis was defined as "A focal (or at times global) neurological impairment of sudden onset, and lasting more than 24 hours (or leading to death), and of presumed vascular origin" by the World Health Organization (WHO). Ischemic transient attacks with neurological symptoms lasting less than 24 hours were excluded from this register. On the other hand, patients who recovered in less than 24 hours after thrombolysis were included. Withdrawal criteria for the register

were cerebral tumors, traumatic subdural hematomas, multiple sclerosis, epilepsy, and migraines. Clinical and imagery data were used to define the specific type of stroke: cerebral infarction, spontaneous intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage (the last two were excluded from the present study). Ischemic strokes (incident and recurrent) that occurred between 1st January 2014 and 31st December 2019 were included in this study. A small part of patients who suffered from a stroke could not have an etiological assessment because This particular group of patients (n=46) had a case-fatality rate of 58% at 28 days and was excluded from the present study.

Ischemic stroke etiologies

Specific TOAST criteria (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) were used to define ischemic stroke subtypes. They are indexed in five mechanistic categories: cardioembolic strokes (CE), large-artery atherosclerosis (LAA), small-vessel occlusion (SAO), other determined causes (OC), and undetermined causes (UND) (including: multiple causes, negative evaluation and incomplete evaluation) [3].

Recorded variables

The presence or absence of the following risk factors was recorded: history of stroke, of transient ischemic attack, of hypertension, of dyslipidemia, of diabetes, of AF, of ischemic heart disease, of myocardial infarction, of peripheral artery disease, of obstructive sleep apnea, or of dementia. To assess clinical severity, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was recorded at admission. In order to have 5 groups of comparable size, the NIHSS score was categorized into 5 categories: [0-2], [3-4], [5-10], [11-36] and missing data.

Prescription prior to stroke of the following treatments was recorded: receiving one anticoagulant or more among heparins and Oral Anticoagulants (OAC) (either Vitamin K Antagonists (VKA) or Direct Oral Anticoagulants (DOACs)), antiplatelet agents, receiving one antihypertensive therapy or more among Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and other than ACE antihypertensives, and statins.

Administration of the following acute phase treatments was recorded: thrombolysis, thrombectomy, and receiving at least one of the two, defined as "reperfusion therapy".

Statistical analysis

Ischemic stroke subtypes were compared by multinomial regressions, adjusted for age and sex. Case-fatality at 28 days was estimated with, at the numerator, respectively, the number of patients affected by stroke deceased in the 28 days, and at the denominator, the number of patients affected by stroke. Survival curves were performed with the Kaplan-Meier method. The association of clinical characteristics and treatments, and their 28-day case-fatality risk factors were assessed by Cox models. Model 1 was adjusted for age and sex. Model 2 was adjusted for all the variables included in the model: sex, age (+ 5 years), NIHSS score at admission, etiology, history of stroke, of AF, of dementia, prescriptions for VKA, heparins, antiplatelet agents, one or more antihypertensives (ACE or other antihypertensives) and thrombolysis, and presented into forest plot. Sensitivity analyses were performed on patients with diagnosed AF to determine if they had a prescription for anticoagulants or not. We also analyzed patient's eligibility to thrombolysis, notably the onset-to-symptoms delay (for the 2018-2019 period). P value <0.05 was the threshold for significance level. Statistical analyses were performed with R software (1.2 version).

Ethical aspects

The Lille stroke registry was approved by the National Committee of the registers (reference: 2015/04/07) and by the National commission of informatics and liberties (Cnil).

RESULTS

Between 2014 and 2019, 1440 ischemic strokes were recorded: 36% cardioembolic strokes (n=522), 39% undetermined causes (n=563), 10% large-artery atherosclerosis (n=138), 10% small-vessel occlusion (n=138) and 7% other determined causes (n=79) (Table 1).

The global average sex ratio (male/female) was 0.87, with discrepancies according to the stroke subtype ($p < 0.0001$): there were more female with cardioembolic strokes (sex ratio (m/f) = 0.54) and more male with large-artery atherosclerosis (sex ratio = 1.71). The mean age was 70 years for male and 77 years for female, with significant differences according to the stroke subtype: patients with cardioembolic strokes were older (mean age \pm standard deviation: 78 ± 13 y), whereas those with other determined causes were younger (62 ± 17 y) ($p < 0.0001$).

Risk factors and medical history

There were twice as many histories of stroke for other determined causes (32%) than for large-artery atherosclerosis (14%) and small-vessel occlusion (15%) (Table 1). History of hypertension was found in 68% of patients, diabetes in 31% and dyslipidemia in 42%, with no difference according to ischemic stroke subtype. Atrial fibrillation was found in 31% of ischemic strokes: 21% were diagnosed before hospitalization and 10% after admission. Among cardioembolic strokes, 44% had a diagnosed AF before admission, and an extra 23% were discovered during hospitalization. A history of ischemic heart disease was found in 20% of ischemic strokes, mainly in cardioembolic strokes (25%, $p < 0.01$).

Treatments at admission

The prescription of an anticoagulant was found in 29% of cardioembolic strokes (mainly OAC), in 24% of strokes of other causes (mainly heparins), and in 10% or less for the remaining 3 categories ($p < 0.0001$) (Table 1). Among the 44% of cardioembolic strokes with a known AF, 52% had a prescription of oral anticoagulant therapy: 31% VKA and 20% DOACs. Antihypertensive therapies were also more prescribed in cardioembolic strokes (76%) compared to the other subgroups ($\leq 66\%$, $p < 0.001$). A prescription for antiplatelet agents was found in 41% of the patients before admission, and 33% had a prescription of statins before admission, without any significant differences between ischemic stroke subtypes.

Treatment at the acute phase of the episode

At the acute phase, 16% of patients received a thrombolysis, with no significant difference according to stroke subtype. A total of 9% received thrombectomy. There were significantly more thrombectomies performed in large-artery atherosclerosis (17%) than in other subgroups ($\leq 11\%$, $p < 0.001$), (small-vessel occlusion were excluded from the analyses as thrombectomy is not indicated). At least one reperfusion therapy (thrombolysis and/or thrombectomy) was conducted in 20% of all ischemic strokes, mainly in large-artery atherosclerosis and cardioembolic strokes. In sensitivity analyses (conducted with data from the 2018-2019 period), among non-thrombolysed patients whose onset-to-admission delay was inferior to 4.5 hours, 73% had at least one contraindication for thrombolysis: NIHSS score too low (46%) or too high (4%), anticoagulants prescription (27%), both previous stroke and diabetes (8%) or an epilepsy during stroke (5%).

Case-fatality

Global case-fatality at 28 days was 13% for ischemic strokes. It differed according to etiology of IS ($p < 0.0001$). Cardioembolic strokes (17%), stroke of other causes (18%) and undermined causes (14%) had higher case-fatalities than large-artery atherosclerosis (6%) and small-vessel occlusion (3%) (Figure 1).

28-day case-fatality associated risk-factors

Table 2 shows the age and sex-adjusted hazard ratios (HRs) for 28-day case-fatality associated risk factors (model 1). Ischemic stroke etiology was associated with 28-day case-fatality ($p < 0.0001$) NIHSS score at admission ≥ 11 or unknown, diagnosed AF, diagnosed dementia or anterior prescription of VKA or heparins were associated with an increased case-fatality risk. In contrast history of hypertension, diabetes, dyslipidemia, history of stroke, transient ischemic attack, history of ischemic heart disease, myocardial infarction, peripheral artery disease, obstructive sleep apnea, prescription of direct oral anticoagulants, antiplatelet agents, statins and acute phase treatments were not significantly associated with 28-day case-fatality in our study.

The multivariate Cox model (model 2), including adjustment for NIHSS score at admission, showed that the HRs for 28-day case-fatality were 3.0 [0.9;9.6] for cardioembolic strokes, 4.2 [1.3;13.3] for strokes of undetermined etiology and 5.4 [1.5-19.2] for other determined causes, when taking small-vessel occlusion as a reference. Moreover, NIHSS score at admission (NIHSS [4-10]: HR = 4.6 [1.5;13.8]), NIHSS \geq 10: HR = 19.0 [6.8;52.7]), age + 5 years (HR = 1.1 [1.1;1.2]), history of AF (HR = 1.5 [1.0;2.2]) and prescription of heparins (HR = 2.2 [1.3;3.7]) remained, as well as the etiology, independent risk factors of case-fatality during the first 28 days after stroke (Figure 2).

DISCUSSION

In the past decade, there have been several therapeutical improvements for stroke prevention and care. Atrial fibrillation treatment benefited from the recent advent of DOACs [27]. Thrombolysis, and more recently thrombectomy, have improved ischemic stroke's acute care phase and prognosis [28–33]. In order to document these progresses, the aim of the present study was to update the data on patients' characteristics and treatments according to TOAST classification, and to assess the associated 28-day case-fatality risk factors in a sample of the French population.

Between 2014 and 2019, 1440 ischemic strokes were recorded and analyzed. The prevalence of cardiovascular risk factors in our study was 68% for hypertension, 31% for diabetes, 42% for dyslipidemia, 20% for AF. There were 20% of previous stroke and 20% of CHD, consistent with literature [5,8–13,18–20,36–38]. There was a predominance of female in cardioembolic strokes, and of male in large-artery atherosclerosis. Compared with the other TOAST subgroups, patients with cardioembolic strokes had more often a history of cardiovascular diseases, such as strokes ($p < 0.0001$), CHD ($p < 0.01$) and diagnosed AF ($p < 0.0001$). At admission, cardioembolic strokes were also two times

more severe, according to NIHSS score, than strokes with small-vessel occlusion.

The prevalence of AF before admission was 21% among ischemic strokes, but an additional 10% of the patients were diagnosed with AF during hospitalization. In a study conducted in the Brest Registry [39] in 2008, performed in patients who had stroke and AF, 151 (76%) patients had a known AF and 47 (24%) others were discovered during hospitalization. Moreover, in the Dijon Stroke Registry study [40] conducted in patients who had ischemic stroke between 2014 to 2017, 20% of the patients had a known AF, and 10% more were diagnosed during hospitalization. More specifically, 44% of cardioembolic strokes had a diagnosed AF before admission, and an extra 23% was discovered during hospitalization. All together, these data indicate that an important part of AF is undiagnosed when the ischemic stroke occurs.

In our study, among the 21% of ischemic stroke patients with a previous AF, 53% had a prescription for an OAC: 32% VKA and 21% DOACs. In the Dijon Stroke Registry study [40], among the 20% of ischemic stroke patients with a previous AF, 61% were treated with oral anticoagulants. Therefore, although the clinical benefit of anticoagulants for AF patients has been largely admitted [41], a non-negligible part of patients are still being untreated [42]. One possible explanation for the apparent deficit in anticoagulant prescription among AF patients may be explained by contraindications or non-indications in patients with a very low embolic risk [41]. According to additional analyses, ischemic stroke patients who did not receive oral anticoagulant therapies were 3 years older than those who received it (median \pm standard deviation, OAC: 83 ± 10 vs no OAC: 86 ± 9 years). Several studies have also shown hesitations in practitioners to prescribe oral anticoagulant therapies, notably in the elderly [39,41,43], because of concerns about increased bleeding events and difficulties in dose-adjusting VKA therapies. However, it has been shown that the embolic risk surpasses in most cases the bleeding risk, even in elderly patients, with increased falling risk, cognitive disorders, renal dysfunction or frailty [41,44].

Patients whose AF is undiagnosed or non-optimally treated should be a priority target group in terms of prevention [45,46].

In the last decades, thrombolysis and thrombectomy have become widespread. According to a French report [47], thrombolysis prescription increased from 8.6% in 2011 to 14.3% in 2016 ($p < 0.001$). This improvement can be explained by the development of neurovascular units in hospitals, which permitted reduced onset-to-admission delays, and more specialized care [47]. In our study, thrombolysis was performed in 16% of ischemic strokes. These rates may appear relatively low, yet revascularization procedures have a number of contraindications [48]. We performed sensitivity analyses on years 2018-2019, as onset-to-admission delays were not available before 2018. This parameter was unknown in 52% of patients. This can be explained, at least in part, by an unknown time of onset of symptoms by the patients and their family, which is itself an exclusion criterion for thrombolysis [49]. Among patients with a known delay inferior to 4.5 hours (XX%), 32% received a thrombolysis. Among those who did not receive thrombolysis, at least one of these contraindications (absolute or relative) for thrombolysis was found: NIHSS score too low (46%) or too high (4%), anticoagulants prescription (27%), previous stroke and diabetes (8%) or an epilepsy during stroke (5%). A Chinese study (2012-2013) conducted in patients admitted in a delay inferior to 4.5 hours, reported that those who did not receive thrombolysis had insufficient severity in 36% and an age over 80 in 25% [51]. According to a Norwegian study (2015-2017), 47% of ischemic stroke patients with a delay inferior to 4.5 hours did not receive thrombolysis, and the most common reasons were mild strokes and improving symptoms, followed by anticoagulation [50]. These analyses suggest that an exceeded onset-to-admission delay is still a leading contraindication for fibrinolysis, but other exclusion criteria are frequently found in patients admitted early at hospital [35,52].

Five randomized clinical trials [53–57] published in 2015 showed improved outcomes with thrombectomy when indicated, compared to medical treatment or thrombolysis alone [33]. Guidelines changed worldwide after the publication of these studies [58,59]. In our study, thrombectomy was performed in 9% of the patients, excluding small-vessel occlusion for which it is not indicated. This rate increased with time, starting from 4% in 2014 to 12% in 2019 ($p < 0.001$), in line with recommendations.

The overall 28-day case-fatality rate was 13%; higher in cardioembolic strokes (17%) and undetermined causes (14%) than in large-artery atherosclerosis (6%) and small-vessel occlusion (3%) in agreement with previous data [21]. These results are in line with several studies [17,20,23,24] reporting higher case-fatalities in cardioembolic strokes compared to large-artery atherosclerosis or small-vessel occlusion. Cardioembolic strokes' worst survival could be explained by its physiopathology, as large emboli risk provoking more severe strokes [61]. Moreover, they are also associated with neuroinflammatory [62] and increased vascular comorbidities [60] which may affect the prognosis.

According to our multivariate analyses, age, etiology, NIHSS score, previous AF and previous heparins prescription were independently associated with 28-day case-fatality. When taking small-vessel occlusion as a reference, we found HRs of 4.2 [1.3-13.3] for strokes of undetermined causes, of 5.4 [1.5-19.2] for other determined causes, and of 3.0 [0.9-9.6] for cardioembolic strokes. A study including almost 18000 patients reported that non-small-vessel-occlusion strokes were associated with 7-day case-fatality, even adjusted for confounding factors like NIHSS score [63]. The association between NIHSS score and case-fatality has already been analyzed in several studies [22,24–26,60], and is in line with our results. According to a study published in 2020, AF in ischemic stroke patients is associated with a higher in-hospital case-fatality (OR = 1.30 [1.28-;1.31], $p < 0.001$) [64]. Another study suggested that AF is often diagnosed years after ischemic stroke, so they

may not have a unidirectional temporal relationship [65]. Moreover, they could be the result of a shared cardiovascular pathophysiology, and the diagnosis of both diseases may increase overall case-fatality risk, without taking in consideration which event came first [65]. In our study, having a prescription for heparins drugs was also associated with an increased 28-day case-fatality risk. It could be explained by confounding factors, like the presence of major comorbidities (thrombotic events, ischemic heart diseases, coagulopathies...) [66], or by an increased hemorrhagic transformation risk. These findings deserve additional investigations in the future.

Our study has several limitations. First of all, the population in the register may not be representative for the rest of the country as each city has its own demographic characteristics and particular risk factors for its population. Secondly, some important variables, such as smoking or obesity, could not be explored due to lack of information. Then, the number of cases for the less represented stroke etiologies, especially for strokes of other determined causes, was relatively low, which limited the analyses' statistical power. Furthermore, the lack of data concerning the onset-to-admission delay in the whole sample limited our knowledge of the prognosis. Finally, information regarding NIHSS score at admission was missing for 22% of the cases. We decided not to exclude these patients from our study, but we analyzed their characteristics and care pathway as a separate group. These patients were more frequently either already hospitalized or not hospitalized at all, than the patients with a known NIHSS score (21% vs 2% respectively). Among hospitalized patients, patients with unknown NIHSS score were less treated in neurology department than when it was known (21% vs 97%). Case-fatality was also higher when NIHSS was unknown (30% vs 9%). The atypical care pathway of these patients, probably explained by particular clinical profiles and comorbidities, may partly explain the lack of referencing of the NIHSS score. Excluding these patients whose case-fatality at one month is higher would have introduced a selection bias.

The study also has a number of strengths. We used recent data of a large number of patients, during a long period of time. Population-based registry of in-hospital and out-of-hospital cases in a defined geographical area enabled us to exhaustively assess events and accurately analyze the case-fatality data. The precision of the registry enabled us to cross-reference in average 3.5 sources per case, minimizing the risk of misinformation or lack of data. There was no patient lost to follow-up during the 28-day survival period. Numerous variables are recorded in the Lille Stroke Registry, and enabled us to analyze data rarely shown in literature, such as variables on medical history, treatments before admission, and medical management at the acute phase.

CONCLUSION

Our population-based registry enabled us to exhaustively assess stroke events and accurately analyze characteristics, medical care and case-fatality among ischemic strokes according to TOAST classification. The results show that among patients' demographic characteristics, medical history and treatment before stroke episode, reside substantial differences. Ischemic stroke is a heterogeneous pathology, which demands targeted prevention according to its subtype. Indeed, AF remains an under-diagnosed and under-treated risk factor for cardioembolic strokes. Thrombolysis was performed in 16% ischemic strokes, and its principal contraindications among patients with an onset-to-admission delay inferior to 4.5 hours were mild stroke and anticoagulants prescription. Case-fatality after ischemic stroke remains elevated, especially after cardioembolic strokes. According to multivariate analysis, etiology is an independent risk factor of 28-day case-fatality, as well as age, severity, AF and pre-stroke heparins therapy.

Conflict of Interest

The authors declare there is no conflict of interest.

Table 1: Characteristics and treatments according to TOAST classification.

2014-2019	Total	CE	UND	LAA	SVO	OC	<i>p</i> *
n	1440	522	563	138	138	79	
Baseline Characteristics							
Sex Ratio (m/f)	0.87	0.54	1.03	1.71	1.09	1.08	<0.0001
Age (years, mean \pm SD)	74 \pm 15	78 \pm 13	72 \pm 15	72 \pm 12	73 \pm 14	62 \pm 17	<0.0001
NIHSS (mean \pm SD)	7 \pm 7	9 \pm 8	7 \pm 7	8 \pm 7	4 \pm 3	7 \pm 8	<0.001
Risk Factors							
Previous hypertension (%)	68	76	64	67	71	49	0.1
Previous diabetes (%)	31	31	32	33	36	15	0.06
Previous dyslipidemia (%)	42	42	42	49	39	29	0.3
Medical History							
Previous stroke (%)	20	25	17	14	15	32	<0.0001
Previous TIA (%)	7	6	7	7	9	9	0.06
Previous atrial fibrillation (%)	21	44	8	5	6	11	<0.0001
IHD (%)	20	25	19	15	16	13	<0.01
Myocardial infarction (%)	8	9	7	8	7	5	0.3
PAD (%)	10	8	10	15	6	9	<0.05
Sleep apnea syndrom (%)	7	7	6	8	8	3	0.07
Dementia (%)	10	13	10	7	7	3	0.1
Treatments at admission							
One or more anticoagulant ¹ (%)	17	29	10	9	7	24	<0.0001
VKA (%)	8	16	4	4	4	6	<0.0001
Heparins (%)	4	5	3	3	0	13	<0.0001
Direct Oral Anticoagulants (%)	6	9	4	2	2	7	<0.0001
Antiplatelet agents	41	43	40	41	41	41	0.7
One or more antihypertensives ² (%)	65	76	58	54	66	49	<0.001
ACE (%)	23	24	22	26	24	19	0.9
Other antihypertensives (%)	56	68	49	44	57	37	<0.0001
Statins (%)	33	35	34	33	28	29	0.6
Acute Phase Treatments							
Thrombolysis (%)	16	19	15	19	12	13	0.09
Thrombectomy (%)	9	11	4	17	NC	9	<0.0001
Reperfusion Therapy (%)	20	26	16	28	NC	16	<0.001

*p was adjusted for age and sex, except for sex that was adjusted for age only, and for age that was adjusted for sex only.

¹ Heparins and OAC (VKA or DOACs) can be found on the same prescription in case of switch of anticoagulants

² ACE and other antihypertensives can be prescribed in combination

NC: Thrombectomy has no indication in SVO, p is calculated for CE, UND, LAA and OC.

Table 2: Ischemic stroke 28-day case-fatality risk factors (model 1).

Risk factors	HR	IC 95%	p*
Sex, female	1.1	[0.8;1.4]	0.7
Age (+ 5 years)	1.2	[1.2;1.3]	<0.0001
NIHSS score at admission			
[0;2]	Ref	Ref	Ref
[3;4]	0.7	[0.1;3.8]	0.7
[5;10]	4.5	[1.5;13.5]	<0.01
[11;36]	20.8	[7.6;60.0]	<0.0001
Unknown	26.7	[9.8;72.7]	<0.0001
Etiology			
Small-vessel occlusion	Ref	Ref	Ref
Cardioembolic strokes	5.2	[1.9;14.2]	0.001
Undetermined causes	5.6	[2.1;15.3]	<0.001
Large-artery atherosclerosis	2.2	[0.7;7.2]	0.2
Other determined causes	10.0	[3.3;30.4]	<0.0001
Risk Factors			
Previous hypertension	0.8	[0.6;1.1]	0.1
Previous diabetes	1.2	[0.9;1.6]	0.3
Previous dyslipidemia	0.8	[0.6;1.1]	0.2
Medical History			
Previous stroke	1.1	[0.8;1.5]	0.7
Previous TIA	0.8	[0.4;1.4]	0.4
Atrial fibrillation	2.0	[1.5;2.7]	<0.0001
IHD	1.3	[1.0;1.9]	0.1
Myocardial infarction	1.0	[0.6;1.7]	0.9
PAD	1.3	[0.8;2.0]	0.3
Sleep apnea syndrom	0.5	[0.2;1.1]	0.1
Dementia	2.0	[1.4;2.9]	<0.001
Treatments at admission			
One or more anticoagulant ¹	1.7	[1.3;2.4]	<0.001
VKA	1.7	[1.1;2.5]	<0.05
Heparins	3.0	[1.9;4.8]	<0.0001
Direct Oral Anticoagulants	0.9	[0.5;1.6]	0.7
Antiplatelet agents	1.0	[0.7;1.3]	0.9
One or more antihypertensives ²	0.8	[0.6;1.1]	0.2
ACE	0.9	[0.7;1.3]	0.7
Other antihypertensive	0.8	[0.6;1.1]	0.1
Statins	0.8	[0.6;1.1]	0.2
Acute Phase Treatments			
Thrombolysis	0.7	[0.5;1.1]	0.1
Thrombectomy	1.4	[0.9;2.2]	0.2
One or more reperfusion therapy	0.9	[0.7;1.3]	0.7

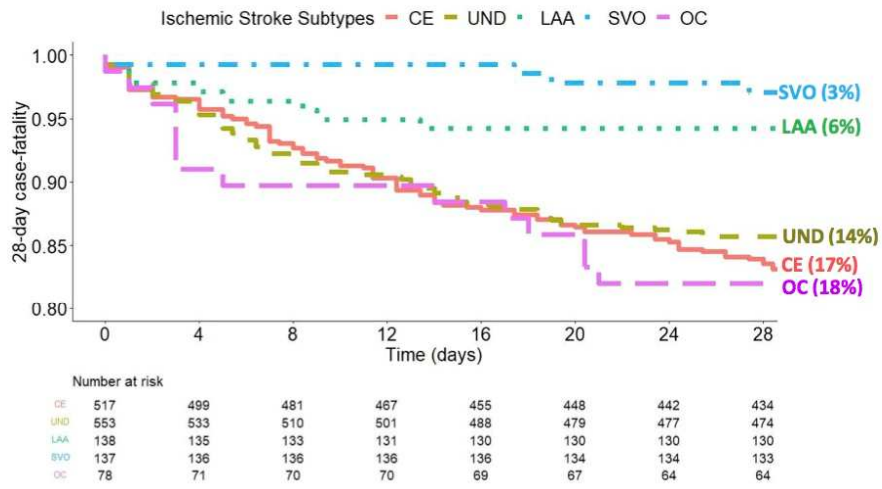
*p was adjusted for age and sex, except for sex adjusted on age only, and age adjusted on sex only.

Abbreviations: HR = Hazard Ratios; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; TIA = Transient Ischemic Attack; IHD = Ischemic Heart Disease; PAD = Peripheral Artery Disease; ACE = Angiotensin Converting Enzyme; VKA = Vitamin K Antagonist.

¹ Heparins and OAC (VKA or DOACs) can be found on the same prescription in case of switch of anticoagulants

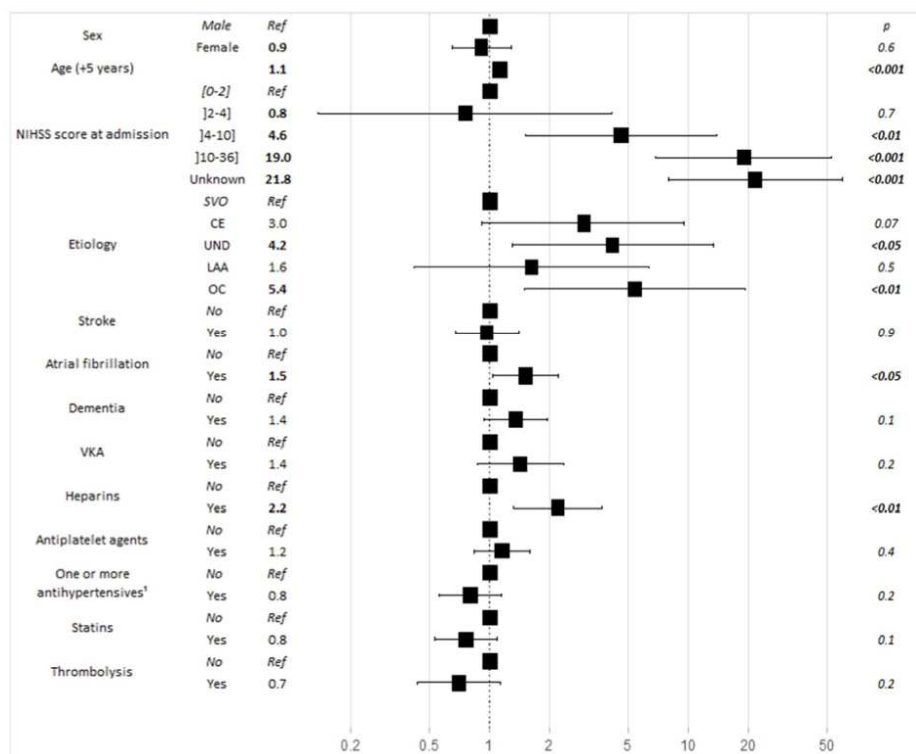
² ACE and other antihypertensives can be prescribed in combination

FIGURE 1: 28-DAYS POST-STROKE SURVIVAL CURVES ACCORDING TO ISCHEMIC STROKE SUBTYPE, USING THE KAPLAN-MEIER METHOD.



Abbreviations: CE = Cardioembolic strokes, UND = Undetermined Causes; LAA = Large-Artery Atherosclerosis; SVO = Small-Vessel Occlusion; OC = Other determined Causes.

FIGURE 2: FORREST PLOT OF 28-DAYS CASE FATALITY RISK-FACTORS AFTER ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO MULTIVARIATE HAZARD COX MODEL (MODEL 2).



¹ ACE and other antihypertensive treatments can be prescribed in combination. Model 2 was adjusted for ...

REFERENCES

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- [2] Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Médicale* 2016;45:e391–8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>.
- [3] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
- [4] Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci* 2002;22:449–54. <https://doi.org/10.1007/s100720200004>.
- [5] Zafar F, Tariq W, Shoaib RF, Shah A, Siddique M, Zaki A, et al. Frequency of Ischemic Stroke Subtypes Based on Toast Classification at a Tertiary Care Center in Pakistan. *Asian J Neurosurg* 2018;13:984–9. https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_365_16.
- [6] Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513–6. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2513>.
- [7] Zafar A. A review of 500 patients with acute stroke admitted to the University Hospital of Saudi Arabia. Similarities and differences compared with the published literature. *Funct Neurol* 2018;33:73–9.
- [8] Lahoud N, Abbas M-H, Salameh P, Saleh N, Abes S, Hosseini H, et al. A retrospective analysis of 254 acute stroke cases admitted to two university hospitals in Beirut: classification and associated factors. *Funct Neurol* 2017;32:41–8. <https://doi.org/10.11138/fneur/2017.32.1.041>.
- [9] Zhang H, Qin Y, Gao S, Yu K, Ji R, Zhang G, et al. Correlation analysis of Trial of Org 10172 in acute stroke treatment classification and National Institutes of Health Stroke Scale score in acute cerebral infarction with risk factors. *Rev Assoc Médica Bras* 2022;68:44–9. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210413>.
- [10] Jackova J, Sedova P, Brown RD, Zvolnsky M, Volna M, Baluchova J, et al. Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2020;29:104503. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104503>.
- [11] Arboix A, García-Eroles L, Comes E, Oliveres M, Targa C, Balcells M, et al. Importance of Cardiovascular Risk Profile for In-Hospital Mortality Due to Cerebral Infarction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2008;61:1020–9. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)60005-0](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)60005-0).
- [12] Newbury J, Kleinig T, Leyden J, Arima H, Castle S, Cranefield J, et al. Stroke Epidemiology in an Australian Rural Cohort (SEARCH). *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2017;12:161–8. <https://doi.org/10.1177/1747493016670174>.
- [13] Malek EG, Elbejjani M, Abbas R, Abed Al Ahad M, Isma'eel H, Makki A. TOAST classification and risk factors of ischemic stroke in Lebanon. *Acta Neurol Scand* 2020;141:294–300. <https://doi.org/10.1111/ane.13201>.
- [14] Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat* 2018;2018:9589831. <https://doi.org/10.1155/2018/9589831>.
- [15] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a

- population-based study. *Stroke* 2001;32:2735–40.
<https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.
- [16] Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci* 2019;403:31–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.007>.
- [17] Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol* 2007;6:140–8.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70684-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70684-6).
- [18] Lange MC, Cabral NL, Moro CHC, Longo AL, Gonçalves AR, Zétola VF, et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:648–54.
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20150081>.
- [19] Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamanesh A, Amiri A, Farzadfar MT, et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2017;12:835–43.
<https://doi.org/10.1177/1747493016684843>.
- [20] Tan Y-F, Zhan L-X, Chen X-H, Guo J-J, Qin C, Xu E. Risk Factors, Clinical Features and Prognosis for Subtypes of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *Curr Med Sci* 2018;38:296–303.
<https://doi.org/10.1007/s11596-018-1878-1>.
- [21] Gauthier V, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J, Meirhaeghe A. Létalité à 28 jours après un accident vasculaire cérébral selon l'étiologie et le sexe, registre des AVC de Lille, 2008-2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(17):336-43.
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/17/2020_17_1.html
- [22] Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological Age is a predictor of mortality in Ischemic Stroke. *Sci Rep* 2018;8:4148.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-22579-0>.
- [23] Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062–8.
<https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1062>.
- [24] Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and Predictors of Death Poststroke: Data from a Multicenter Prospective Cohort of Lebanese Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:859–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.033>.
- [25] Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0412.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010412>.
- [26] Aked J, Delavaran H, Lindgren AG. Survival, causes of death and recurrence up to 3 years after stroke: A population-based study. *Eur J Neurol* 2021;28:4060–8. <https://doi.org/10.1111/ene.15041>.
- [27] Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1–386.
<https://doi.org/10.3310/hta21090>.
- [28] Grotta JC. Fifty Years of Acute Ischemic Stroke Treatment: A Personal History. *Cerebrovasc Dis* 2021;50:666–80.
<https://doi.org/10.1159/000519843>.
- [29] Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Contin Lifelong Learn Neurol 2020;26:310–31.
<https://doi.org/10.1212/CON.00000000000000852>.
- [30] Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke: Contin Lifelong Learn Neurol 2020;26:268–86.

- <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000840>.
- [31] Maldonado NJ, Kazmi SO, Suarez JJ. Update in the management of acute ischemic stroke. *Crit Care Clin*. 2014 Oct;30(4):673-97. doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.002. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25257735.
- [32] Betts KA, Hurley D, Song J, Sajeev G, Guo J, Du EX, et al. Real-World Outcomes of Acute Ischemic Stroke Treatment with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2017;26:1996–2003. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.010>.
- [33] Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention: A Systematic Review. *JAMA* 2015;313:1451. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3058>.
- [34] Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data. *Stroke* 2020;51:2322–31. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028396>.
- [35] Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emerg Med J* 2017;34:219–26. <https://doi.org/10.1136/emered-2015-205140>.
- [36] Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby G-V, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1344–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.150318>.
- [37] Khorvash F, Khalili M, Rezvani Habibabadi R, Sarafzadegan N, Givi M, Roohafza H, et al. Comparison of acute ischemic stroke evaluation and the etiologic subtypes between university and nonuniversity hospitals in Isfahan, Iran. *Int J Stroke* 2019;14:613–9. <https://doi.org/10.1177/1747493019828648>.
- [38] Qawasmeh MA, Aldabbour B, Momani A, Obiedat D, Alhayek K, Kofahi R, et al. Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Disability in a Cohort of Jordanian Patients with the First Ischemic Stroke. *Stroke Res Treat* 2020;2020:1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/1920583>.
- [39] Jannou V, Timsit S, Nowak E, Rouhart F, Goas P, Merrien F-M, et al. Stroke with atrial fibrillation or atrial flutter: a descriptive population-based study from the Brest stroke registry. *BMC Geriatr* 2015;15:63. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0067-3>.
- [40] Gabet A, Guenancia C, Duloquin G, Olié V, Béjot Y. Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Characteristics and Time Trends 2006 to 2017 in the Dijon Stroke Registry. *Stroke* 2021;52:2077–85. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030812>.
- [41] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:e1–88. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>.
- [42] Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation n.d. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022249>.
- [43] Mitchell A, Snowball J, Welsh TJ, Watson MC, McGrogan A. Prescribing of direct oral anticoagulants and warfarin to older people with atrial fibrillation in UK general practice: a cohort study. *BMC Med* 2021;19:189. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02067-5>.
- [44] Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL, Petrovic M, Lahousse L. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2020;11:583311. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.583311>.
- [45] Pritchett R, Bem D, Turner G, Thomas G, Clarke J, Fellows R, et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 2019;119:294–307. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676835>.

- [46] Vallakati A, Lewis WR. Underuse of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med* 2016;128:191–200. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1132939>.
- [47] 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 Epidémiol Hebd.* 2018;(5):78-84. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_2.htm
- [48] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- [49] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581–641. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>.
- [50] Bergh E, Jahr SH, Rønning OM, Askim T, Thommessen B, Kristoffersen ES. Reasons and predictors of non-thrombolysis in patients with acute ischemic stroke admitted within 4.5 h. *Acta Neurol Scand* 2022;146:61–9. <https://doi.org/10.1111/ane.13622>.
- [51] Liu Y, Zhao H, Zhou J, Wang Q, Chen Z, Luo N. Mild Stroke and Advanced Age Are the Major Reasons for Exclusion from Thrombolysis in Stroke Patients Admitted within 4.5 Hours. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1571–6. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.041>.
- [52] Cappellari M, Bosco M, Forlivesi S, Tomelleri G, Micheletti N, Carletti M, et al. Reasons for exclusion from intravenous thrombolysis in stroke patients admitted to the Stroke Unit. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:593–9. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1406-8>.
- [53] 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* 2015;372:11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>.
- [54] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>.
- [55] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>.
- [56] 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* 2015;372:2285–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>.
- [57] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>.
- [58] Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Krüssmann V, Mönch S, Kirschke J, Kreiser K, et al. A short history of thrombectomy – Procedure and success analysis of different endovascular stroke treatment techniques. *Interv Neuroradiol* 2021;27:249–56.

- <https://doi.org/10.1177/1591019920961883>.
- [59] Campbell BCV, Donnan GA, Mitchell PJ, Davis SM. Endovascular thrombectomy for stroke: current best practice and future goals. *BMJ* 2016;1:16–22. <https://doi.org/10.1136/svn-2015-000004>.
- [60] Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Sacco RL, et al. *Stroke E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier Health Sciences; 2021.
- [61] Arboix A, Alio J. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:54–67. <https://doi.org/10.2174/157340312801215791>.
- [62] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21:6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>.
- [63] Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50:349–56. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022863>.
- [64] Keller K, Hobohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm* 2020;17:383–90. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.10.001>.
- [65] Camen S, Ojeda FM, Niiranen T, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S, et al. Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality. *EP Eur* 2020;22:522–9. <https://doi.org/10.1093/europace/euz312>.
- [66] Héparine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/heparine-1761.html> (accessed August 29, 2022).

ARTICLE // Article

LÉTALITÉ À 28 JOURS APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL SELON L'ÉTILOGIE ET LE SEXE, REGISTRE DES AVC DE LILLE, 2008-2017

// COMPARISON OF 28-DAY STROKE CASE FATALITY BY ETIOLOGY AND SEX, LILLE STROKE REGISTER, 2008-2017

Victoria Gauthier, Dominique Cottel, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe (aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr)

Inserm UMR1167, RID-AGE (Risk factors and molecular determinants of aging-related diseases), Université de Lille, CHU et Institut Pasteur de Lille, France

Soumis le 10.01.2020 // Date of submission: 01.10.2020

Résumé // Abstract

Introduction – Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont des étiologies multiples qui affectent le pronostic fonctionnel et vital des patients. Notre objectif était de mesurer et de comparer la létalité à 28 jours associée aux AVC selon l'étiologie et le sexe, dans un échantillon de population générale français.

Méthodes – Les données proviennent du registre des AVC de Lille qui recueille tous les cas d'AVC des résidents âgés de 35 ans et plus. Tous les cas enregistrés entre 2008 et 2017 ont été inclus dans cette étude. La létalité a été recueillie à 28 jours.

Résultats – Sur 2 933 AVC, les AVC hémorragiques et ischémiques représentaient respectivement 16% et 84% des cas et les taux de létalité étaient de 48% et 15%. La majorité des décès (75%) survenait avant 6 jours après un AVC hémorragique et avant 16,5 jours après un AVC ischémique. Les taux de létalité n'étaient pas différents en fonction du sexe après un AVC hémorragique, mais étaient supérieurs chez les femmes par rapport aux hommes (18% vs 12% respectivement) après un AVC ischémique. Cette différence disparaissait après ajustement sur l'âge. Parmi les AVC ischémiques, les AVC cardio-emboliques (34%) et de causes indéterminées (33%) étaient les plus fréquents avec des taux de létalité respectifs de 16% et 18%. Les AVC des grosses artères (11%) et les AVC lacunaires (10%) étaient minoritaires avec des taux de létalité de 3%.

Conclusion – La létalité des AVC est élevée et rapide après un AVC hémorragique et comparativement plus faible après un AVC ischémique, en particulier pour les AVC des grosses artères ou lacunaires.

Background and aims – Strokes have multiple etiologies that affect their functional prognosis and mortality. The aim of our study was to measure and compare 28-days stroke case fatality by etiology and sex in a population-based study.

Methods – Data were obtained from the stroke population-based register which continuously monitors the adult population of 35 years old and older living in the city of Lille. All reported stroke events over the 2008-2017 period were included in this study. Case-fatality was collected at 28 days.

Results – Out of 2,933 strokes, 16% were hemorrhagic strokes and 84% were ischemic strokes, with a 28-day case-fatality rate of 48% and 15% respectively. The majority of deaths (75%) occurred before 6 days after a hemorrhagic stroke and before 16.5 days after an ischemic stroke. Case fatality rates were not different for men and women after a hemorrhagic stroke, while they were higher for women than for men (18% vs 12% respectively) after an ischemic stroke. This difference disappeared after adjusting for age. Cardioembolic (34%) and strokes of undetermined cause (33%) were the most common strokes with case fatality rates of 16% and 18% respectively. Large artery atherosclerosis (11%) and lacunar strokes (10%) represented a minority with case fatality rates of 3%.

Conclusion – Case fatality is high and rapid after a hemorrhagic stroke and is comparatively lower after an ischemic stroke, especially for strokes of large arteries and lacunar strokes.

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral, Mortalité, Survie, Registre de morbi-mortalité
// **Keywords** : Stroke, Mortality, Survival, Morbidity and mortality register

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie grave en raison du grand nombre de décès prématurés et de l'invalidité qu'il provoque chez de nombreux survivants. Il induit une charge importante sur les familles, les soignants et les services

de santé¹. Avec le vieillissement démographique des populations, la prévalence de cette maladie tend à augmenter. En France, les travaux du registre des AVC de Dijon, qui représentaient jusqu'à très récemment la principale source de données épidémiologiques des AVC en France, indiquent que le nombre total d'AVC augmentera de 55% d'ici 2030 à Dijon^{2,3}.

La létalité après un AVC varie en Europe selon les pays⁴ et, en France, selon les régions⁵. Elle dépend directement de l'étiologie et des mécanismes physiopathologiques des AVC^{6,7}. En France, les bases de données médico-économiques ne permettent pas d'analyser précisément les données par type d'AVC, en raison de la part d'AVC non caractérisés comme étant hémorragiques ou ischémiques, qui est évaluée à 44% en 2013⁸, et de la déclinaison selon la classification TOAST, qui ne peut être réalisée^{7,8}.

Afin de mieux connaître les besoins médicaux nécessaires pour leur prise en charge, une connaissance précise des dynamiques d'évolution des AVC et de leur conséquence sur la survie est indispensable, notamment en fonction de leurs étiologies. L'objectif de notre étude était donc de mesurer et de comparer la létalité à 28 jours, associée aux AVC en fonction de l'étiologie et du sexe, dans un échantillon de population générale. Pour cela, nous avons utilisé les données exhaustives du registre de morbi-mortalité des AVC de la ville de Lille, entre 2008 et 2017.

Méthodes

Le registre des AVC de Lille

Le registre des AVC de Lille, créé en 2008, est accrédité par Santé publique France et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Le registre a été décrit en détail précédemment⁹. Il surveille en continu la population adulte de 35 ans ou plus vivant à Lille et dans les villes voisines de Lomme et de Hellemmes. Tous les AVC enregistrés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017 ont été inclus dans la présente étude. Selon les données nationales du recensement de 2016, la zone surveillée comptabilisait 232 737 habitants, dont 94 331 âgés de 35 ans ou plus. L'exhaustivité du recueil des cas d'AVC est assurée grâce à de nombreuses sources : hôpitaux des secteurs publics et privés, cliniques, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), Samu, médecins généralistes et centres de réadaptation. Tous les AVC incidents (le premier AVC) et les récurrences d'AVC sont recensés, que le patient soit hospitalisé ou non. Le diagnostic d'AVC est défini (selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la classification internationale des maladies) comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire »¹.

Ainsi, les accidents ischémiques transitoires avec un déficit neurologique de moins de 24 heures (AIT) ne sont pas recueillis dans le registre. En revanche, les patients traités par thrombolyse ou thrombectomie et ayant récupéré en moins de 24 heures y sont inclus. Sont exclus du registre : les tumeurs cérébrales, hématomes sous-duraux traumatiques, la sclérose en plaques, l'épilepsie, les migraines. Les données cliniques et de l'imagerie cérébrale ont été utilisées pour définir le type d'AVC : infarctus cérébral,

hémorragie intracérébrale spontanée, hémorragie sous-arachnoïdienne (non incluse dans la présente étude). Une petite partie des résidents de Lille qui font un AVC ne passent pas par l'hôpital et ne bénéficient pas, de ce fait, d'un bilan étiologique. Il s'agit en général de personnes âgées et dont la condition physique est très altérée. Ces patients pour lesquels un bilan n'a pu être établi ne sont pas inclus dans la présente étude. Leur taux de létalité est de 69%.

Le nombre annuel moyen de sources par cas est de 3,2 ±1,1.

Étiologie de l'accident ischémique cérébral

Les critères de TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) ont été utilisés pour définir les sous-types d'AVC ischémiques classés en cinq grandes catégories mécanistiques : AVC cardio-emboliques, infarctus cérébral des grosses artères, infarctus cérébral lacunaire, infarctus cérébral autre et infarctus cérébral de cause indéterminée¹⁰.

Analyses statistiques

Les taux de létalité à 28 jours ont été calculés avec au numérateur, respectivement, le nombre de patients victimes d'AVC décédés dans les 28 jours, et au dénominateur le nombre de patients victimes d'AVC, puis comparés par des tests du Chi². Ces taux ont ensuite été standardisés sur l'âge de la population de la France métropolitaine de 2011 (source : Insee). Des courbes de survie ont été réalisées avec la méthode Kaplan-Meier puis comparées avec le test du Log-rank lorsque les conditions de validité le permettaient. Enfin, chez les patients décédés, les délais entre l'apparition de l'AVC et le décès ont été représentés par des *box plots* en fonction du sexe et du type de l'AVC et ont été comparés par des tests de Kruskal-Wallis.

L'interaction âge x sexe a été étudiée en incluant le terme d'interaction approprié dans un modèle de régression logistique. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R[®] (version 3.5)¹¹.

Aspects éthiques

Le Registre des AVC de Lille a été approuvé par le Comité national des registres (référence : 2015/04/07) et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

Résultats

Entre 2008 et 2017, 3 131 AVC de tous types ont été recensés, parmi lesquels nous avons exclus : 103 (3,3%) hémorragies méningées, 91 (2,9%) AVC sans bilan établi (type d'AVC non précisé) et 4 (0,1%) patients perdus de vue pour le suivi à 28 jours. Nos analyses sont donc basées sur 2 933 AVC dont 80% sont des événements incidents.

Le tableau 1 montre l'effectif total et l'âge moyen en fonction du sexe et de l'étiologie de l'AVC. Parmi les 2 933 AVC, 479 étaient hémorragiques (16%) et

Tableau 1

Effectif total et âge moyen selon le sexe et l'étiologie de l'AVC. Registre des AVC de Lille, France, 2008-2017

	Effectif n (%)				Âge (ans)		
	Total	Hommes	Femmes	p	Hommes	Femmes	p
AVC hémorragiques	479 (16)	228 (48)	251 (52)	0,29	69 ± 14	78 ± 14	<0,0001
AVC ischémiques	2 454 (84)	1 089 (44)	1 365 (56)	<0,0001	70 ± 13	77 ± 14	<0,0001
Cardioemboliques	840 (34)	299 (36)	541 (64)	<0,0001	73 ± 12	81 ± 12	<0,0001
Causes indéterminées	815 (33)	368 (45)	447 (55)	<0,01	69 ± 13	76 ± 15	<0,0001
Grosses artères	271 (11)	162 (60)	109 (40)	<0,01	71 ± 12	75 ± 12	<0,05
Lacunaires	247 (10)	127 (51)	120 (49)	0,66	69 ± 14	76 ± 13	<0,0001
Autres	113 (5)	59 (52)	54 (48)	0,64	59 ± 13	63 ± 19	0,24

AVC : accident vasculaire cérébral ; Âge : moyenne ± écart-type.

Tableau 2

Taux de létalité par type d'AVC, standardisés sur l'âge de la population française et bruts selon le sexe et l'âge. Registre des AVC de Lille, France, 2008-2017

	Taux de létalité standardisés * % [IC95%]	Taux de létalité bruts % [IC95%]						
		Total	Hommes	Femmes	p	<75 ans	≥75 ans	p
AVC hémorragiques	42 [32-52]	48 [44-53]	46 [39-52]	51 [45-57]	0,24	41 [35-48]	54 [48-60]	<0,01
AVC ischémiques	9 [7-11]	15 [14-17]	12 [10-14]	18 [16-20]	<0,0001	8 [7-10]	21 [19-23]	<0,0001
Cardioemboliques	9 [5-12]	16 [14-19]	12 [9-17]	19 [16-22]	<0,05	9 [6-13]	20 [17-24]	<0,0001
Causes indéterminées	8 [6-10]	18 [16-21]	16 [12-20]	20 [17-24]	<0,09	7 [5-10]	29 [25-33]	<0,0001
Grosses artères	1 [0-2]	3 [2-6]	1 [0-5]	6 [3-11]	<0,06	1 [0-5]	5 [2-10]	0,15
Lacunaires	1 [0-2]	3 [1-6]	2 [0-6]	4 [2-9]	0,27	2 [0-6]	4 [2-9]	0,45
Autres	17 [9-25]	19 [12-27]	17 [9-28]	20 [12-33]	0,64	17 [11-26]	24 [11-43]	0,43

 IC95% : intervalle de confiance à 95% ; AVC : accident vasculaire cérébral.
 * standardisés sur l'âge de la population française de 2011.

2 454 étaient ischémiques (84%). Il n'y avait pas de différence d'effectif selon le sexe parmi les AVC hémorragiques ($p=0,29$), tandis qu'il y avait plus de femmes que d'hommes parmi les AVC ischémiques ($p<0,0001$). Parmi les AVC ischémiques, il y avait 34% d'AVC cardioemboliques, 33% d'infarctus cérébraux de cause indéterminée, 11% d'AVC ischémiques des grosses artères, 10% d'AVC lacunaires et 5% d'infarctus cérébraux d'autres causes. En dehors de la classification TOAST, on pouvait également répertorier 5% d'infarctus cérébraux « probables » et 2% d'infarctus cérébraux de causes multiples (données non présentées). Les AVC cardioemboliques et les infarctus cérébraux de cause indéterminée étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes ($p<0,01$), tandis que les AVC des grosses artères étaient plus fréquents chez les hommes ($p<0,01$).

Les femmes étaient 4 à 9 ans plus âgées que les hommes en moyenne ($p<0,05$) pour tous les types d'AVC hormis pour les AVC ischémiques d'autres causes. On note par ailleurs que l'âge moyen des patients après un AVC d'autres causes était inférieur à l'âge moyen des autres patients victimes d'un AVC ischémique (61 ± 16 ans vs 75 ± 14 ans, $p<0,0001$).

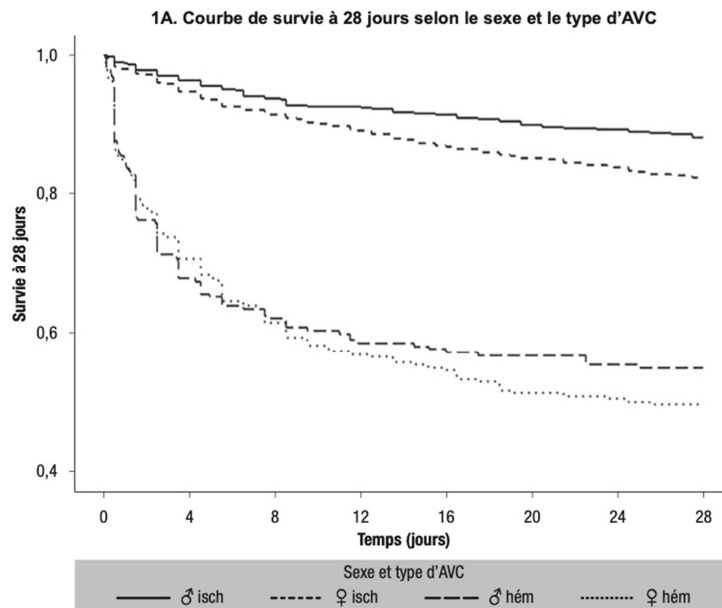
La figure 1A montre les courbes de survie à 28 jours après un AVC ischémique ou hémorragique. La survie

était inférieure après un AVC hémorragique comparativement à l'AVC ischémique (p log-rank test $<0,0001$). Aucune différence de survie à 28 jours n'était observée entre les hommes et les femmes après un AVC hémorragique, alors qu'elle était inférieure chez les femmes par rapport aux hommes après un AVC ischémique (p log-rank test $<0,0001$). La figure 1B montre la distribution du délai (en jours) entre l'AVC et le décès, chez les patients décédés à 28 jours. Parmi les patients décédés d'un AVC hémorragique, 75% des décès survenaient avant 6 jours. Après un AVC ischémique, 75% des décès survenaient avant 16,5 jours (p Kruskal-test ischémiques vs hémorragique $<0,0001$). Ces délais ne différaient pas significativement par sexe.

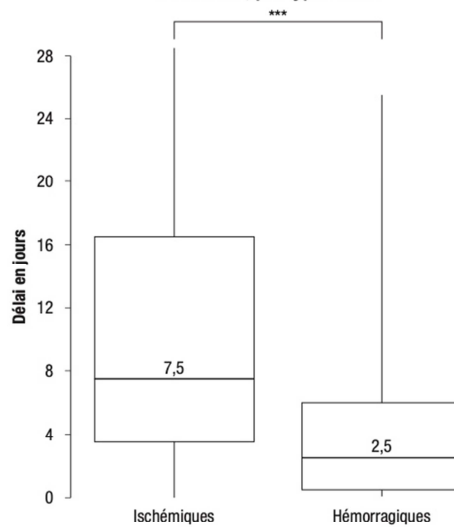
Le tableau 2 montre les taux de létalité à 28 jours par sexe et par âge. Ce taux étaient de 48% après un AVC hémorragique et de 15% après un AVC ischémique ($p<0,0001$). Ils ne différaient pas entre les hommes et les femmes après un AVC hémorragique (46% et 51% respectivement, $p=0,24$), et étaient sensiblement plus élevés chez les sujets de plus de 75 ans que chez les sujets de moins de 75 ans (54% et 41% respectivement, $p<0,01$), sans différence entre les hommes et les femmes en fonction de l'âge (figure 2). Après un AVC ischémique, les taux de létalité à 28 jours étaient, respectivement, de 12% et 18% parmi les hommes et les femmes

Figure 1

Courbes de survie selon le sexe et le type d'accident vasculaire cérébral (AVC) et *box plot* de la durée entre l'AVC et le décès, selon le type d'AVC. Registre des AVC de Lille, 2008-2017



1B. Box plot du délai (en jours) entre l'apparition de l'AVC et le décès, par type d'AVC



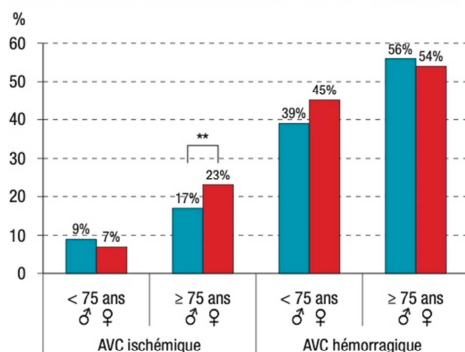
Isch : AVC ischémique ; Hém : AVC hémorragique ; ♀ : Femmes ; ♂ : Hommes *** $p < 0,0001$.

($p < 0,0001$) et, en stratifiant sur l'âge 75 ans, les taux étaient sensiblement plus élevés chez les sujets de plus de 75 ans que chez les sujets de moins de 75 ans (21% et 8% respectivement, $p < 0,0001$). La différence de létalité entre les hommes et

les femmes n'était observée qu'après 75 ans (17% chez les hommes et 23% chez les femmes après 75 ans, $p < 0,01$, p interaction $< 0,05$) (figure 2). Après ajustement sur l'âge, la différence de létalité selon le sexe disparaissait.

Figure 2

Taux de létalité selon le sexe, le type d'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'âge. Registre des AVC de Lille, 2008-2017



♀ : Femmes ; ♂ : Hommes ; ** p<0,01.

La figure 3A montre les courbes de survie à 28 jours par type d'AVC ischémique. Les survies à 28 jours étaient plus faibles après un AVC cardio-embolique, de cause indéterminée ou d'autres causes, comparées aux survies après un AVC des grosses artères ou un AVC lacunaire. En effet, les taux de létalité à 28 jours étaient de 16%, 18% et 19%, respectivement, pour les AVC cardio-emboliques, les AVC de causes indéterminées et les AVC d'autres causes (tableau 2). Les taux de létalité à 28 jours après un AVC ischémique des grosses artères et un AVC lacunaire étaient les plus faibles (3%, p<0,0001 comparés au taux létalité des AVC cardio-emboliques).

Les délais entre l'AVC et le décès étaient significativement différents selon l'étiologie de l'AVC ischémique (p Kruskal-test <0,05) (figure 3B). Les analyses en sous-groupes montrent une différence significative entre les AVC lacunaires et les infarctus cérébraux des grosses artères (p<0,05). En effet, parmi les individus décédés à 28 jours, la proportion de décès la première semaine était d'environ 50% pour tous les AVC ischémiques, excepté pour les victimes d'AVC lacunaires, qui décédaient majoritairement au cours de la troisième semaine.

Discussion

Dans le registre des AVC de Lille, entre 2008 et 2017, les AVC hémorragiques et les AVC ischémiques représentaient 16% et 84% des événements respectivement. Le taux de létalité à 28 jours était de 48% pour les hémorragiques et de 15% pour les ischémiques. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui montrent une surmortalité après un AVC hémorragique comparativement à un AVC ischémique en Europe et en France^{4,8,12}. En outre, nos données ont montré que les décès du premier mois (28 jours) survenaient très rapidement (75% avant 6 jours pour les AVC hémorragiques et 75% avant 16,5 jours pour les AVC

ischémiques). Une récente étude de survie réalisée à Dijon en France, montre que ces profils de survie différents entre AVC ischémiques et hémorragiques, persistent à long terme¹³.

Dans notre étude, l'âge moyen était 4 à 9 ans plus élevé chez les femmes que chez les hommes pour tous les sous-types d'accident vasculaire cérébral, ce qui suggère que les femmes sont protégées contre les événements cérébrovasculaires à un âge plus jeune. Cependant, la proportion plus élevée de femmes dans les catégories d'âges les plus élevées de la population et l'augmentation du risque vasculaire avec l'âge se traduisent, en nombre absolu, par un plus grand nombre de décès par AVC chez les femmes dans la population. La létalité à 28 jours après un AVC hémorragique ne différait pas entre les femmes et les hommes quel que soit l'âge. Ces résultats sont cohérents avec la littérature qui montre que la létalité à 28 jours après un AVC hémorragique ne diffère pas selon le sexe¹⁴.

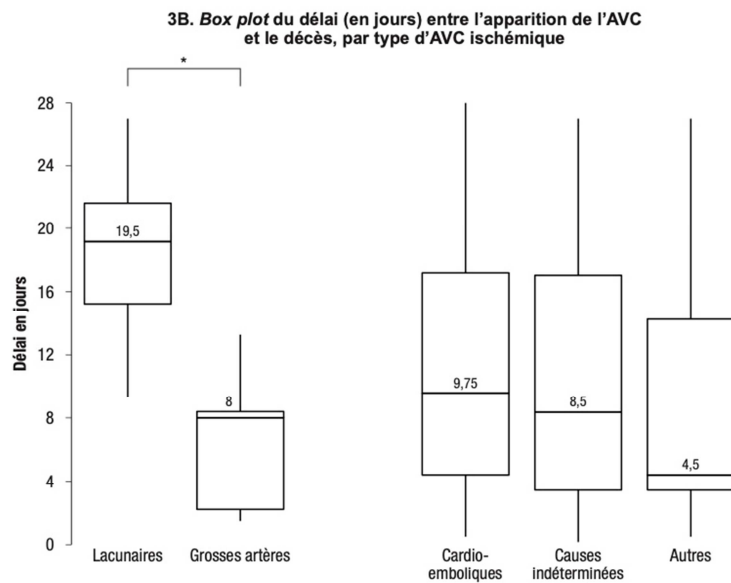
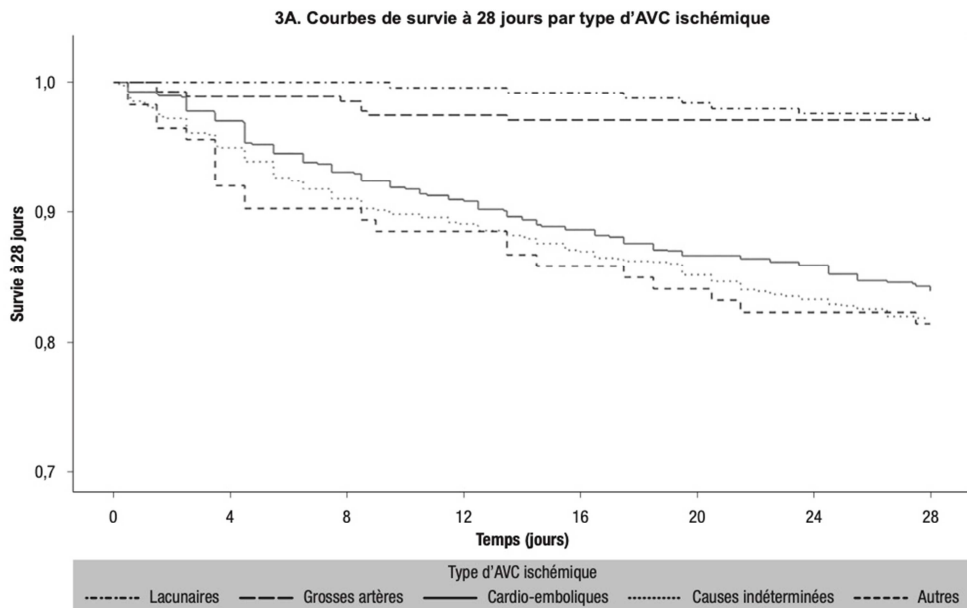
À l'inverse, des différences de létalité ont été observées selon le sexe et l'âge pour les AVC ischémiques, avec des taux légèrement plus élevés chez les femmes que chez les hommes, après 75 ans. Des taux de létalité à 28 jours plus élevés chez la femme étaient déjà observés par les trois registres d'AVC français entre 2008 et 2012¹⁵. Cependant, une analyse plus approfondie des événements après 75 ans a montré que la différence de sexe disparaissait après ajustement sur l'âge, ce qui suggère que l'âge était le principal déterminant de cette différence de sexe. Ces données concordent avec des données récentes de l'AVC ischémique dans lesquelles la mortalité plus élevée observée chez les femmes par rapport aux hommes, était principalement liée à leur âge avancé^{13,16}.

Les AVC cardio-emboliques et de causes indéterminées représentaient 34% et 33% de l'ensemble des AVC, suivis par les AVC des grosses artères (11%) et les AVC lacunaires (10%). Les AVC cardio-emboliques et de causes indéterminées étaient plus fréquents chez les femmes, alors que l'inverse était observé pour les grosses artères. L'âge moyen de survenue était plus élevé chez les femmes que chez les hommes pour toutes les formes d'AVC, sauf les AVC d'autres causes. Ces différences peuvent s'expliquer par la supériorité numérique des femmes dans les tranches d'âges plus élevées et l'augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale avec l'âge¹⁷. À l'inverse, les AVC d'autres causes sont plus fréquents chez les jeunes en raison de la part plus élevée de dissections cervicales qui surviennent généralement chez des sujets plus jeunes¹⁸.

La létalité variait aussi selon l'étiologie des AVC ischémiques. Les taux étaient plus élevés après un AVC cardio-embolique, un AVC de cause indéterminée et un AVC d'autre cause (16%, 18% et 19% respectivement) qu'après un AVC des grosses artères ou un AVC lacunaire (de l'ordre de 3%). Les données de létalité à 1 mois par sous-types d'AVC ischémiques sont rares¹⁹⁻²². Dans notre étude, le taux de létalité

Figure 3

Courbes de survie et box plot de la durée entre l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le décès, selon le type d'AVC ischémique. Registre des AVC de Lille, 2008-2017



* p<0,05.

à 28 jours pour les AVC des grosses artères (3%) fait partie des taux rapportés les plus bas (entre 3% et 17%), tandis que le pronostic favorable des AVC lacunaires est comparable à ceux retrouvés dans la littérature et ailleurs en France (entre 1% et 4%)^{4,20}.

Enfin, une étude libanaise récente a retrouvé une létalité à 1 mois similaire pour les AVC cardio-embolique (9 sur 53, 17%) et un taux plus faible pour les AVC de cause indéterminée (6 sur 45, 13%)²¹. Par ailleurs, les décès du premier mois (28 jours)

survenaient très rapidement, 50% au cours de la première semaine pour tous les AVC ischémiques, excepté pour les victimes d'AVC lacunaires, qui décédaient majoritairement au cours de la troisième semaine. Ces différences de létalité peuvent s'expliquer en partie par la physiopathologie de chaque AVC. Les AVC des grosses artères affectent des vaisseaux d'un diamètre supérieur à 1,5 cm et sont caractérisés par une sténose progressive de l'artère carotide interne extra-crânienne et les AVC lacunaires sont des occlusions de petites artères cérébrales d'un diamètre inférieur à 1,5 cm. Les AVC cardio-emboliques, quant à eux, sont caractérisés par une source embolique cardiaque de survenue plus soudaine¹⁰.

L'étude de la survie limitée à 28 jours constitue une des limites de l'étude. Bien que la mortalité soit précoce après un AVC, d'autres études ont montré que 47% des décès suite à un AVC ischémique survenaient entre le 1^{er} et le 12^e mois mettant en évidence la nécessité de poursuivre la surveillance au-delà de 28 jours⁸. Notons également que le registre ne recueille les AVC qu'au-delà de 24 heures, alors que certains s'observent après un déficit transitoire de 10 minutes.

Ensuite, nous n'avons pas pu corrélérer la létalité avec la gravité de l'AVC, appréciée au moyen d'un score, le NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*), car ces données ne sont recueillies dans le registre que depuis 2014. De même, les AVC de la tranche d'âge 18-35 ans n'étant recueillis que depuis 2016, leur effectif est encore trop faible pour pouvoir être étudié. Enfin les effectifs sur 10 ans sont encore relativement peu élevés limitant la puissance statistique pour l'analyse de l'évolution des taux de létalité, notamment en fonction du sexe, de l'âge et de l'étiologie des AVC. Notons cependant une augmentation de la prise en charge par thrombolyse (11% en moyenne sur la période 2008-2012 vs 16% entre 2013 et 2017, $p < 0,001$) cohérente avec les restructurations organisées dans le cadre du Plan national AVC²³.

Le registre assure néanmoins un recueil exhaustif des événements sur une aire géographique donnée incluant les cas extra- et intra-hospitaliers et le statut vital à 28 jours est extrêmement bien renseigné (seulement 4 personnes perdues de vue à 28 jours sur l'ensemble de la période).

Ces données sur une période récente de 10 ans permettent de compléter avec précision les informations existantes sur la mortalité par AVC en France. Elles contribuent à affiner les projections à l'échelle nationale obtenues à partir de statistiques de mortalité. À Lille, comme en Europe, le pronostic vital des AVC hémorragiques est plus grave que celui des AVC ischémiques chez les hommes et les femmes de 35 ans et plus. Parmi les AVC ischémiques, la létalité est plus importante après un AVC cardio-embolique, de cause indéterminée et d'autres causes comparativement aux AVC des grosses artères et aux AVC lacunaires. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier les enquêteurs pour leur précieuse contribution à la collecte et à la validation minutieuses des données, les médecins et les neurologues qui ont contribué à ce processus.

Liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas d'intérêts concurrents et ne se trouvent pas en situation de conflit d'intérêts par rapport au contenu de l'article.

Financements

Ces travaux ont été financés par Santé publique France, l'Inserm et l'Institut Pasteur de Lille.

Références

- [1] World Health Organization. WHO STEPS stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva: WHO; 2006. 96 p. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Manual.pdf>
- [2] Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
- [3] Béjot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L, et al. Impact of the ageing population on the burden of stroke: The Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):78-85.
- [4] Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12):e391-8.
- [5] 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 Epidemiol Hebd*. 2017;(5):95-100. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_2.html
- [6] Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National trends in patients hospitalized for stroke and stroke mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017;48(11):2939-45.
- [7] de Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Oberlin P, Olié V, Woimant F. Regional disparities in acute and post-acute care of stroke patients in France, 2015. *Rev Neurol*. 2018;174(7-8):555-63.
- [8] Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of case fatality after hospitalization for stroke in France 2010 to 2015. *Stroke*. 2019;50(2):305-12.
- [9] Meirhaeghe A, Cottel 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*. 2018;27(5):1368-74.
- [10] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
- [11] R Core Team. A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2014. [Internet]. <https://www.r-project.org/>
- [12] Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
- [13] Romain G, Mariet A-S, Jooste V, Duloquin G, Thomas Q, Durier J, et al. Long-term relative survival after stroke: The Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology*. 2019;1-8.
- [14] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of

intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167-76.

[15] Groupe des trois Registres AVC de Dijon, Brest, Lille. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres de Dijon, Brest et Lille, 2008-2012. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(7-8):109-17. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_2.html

[16] Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, *et al.* Sex differences in long-term mortality after stroke in the INSTRUCT (International stroke outcomes study): A meta-analysis of individual participant data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2).

[17] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-5.

[18] Béjot Y, Daubail B, Debette S, Durier J, Giroud M. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: The Dijon stroke registry. *Int J Stroke.* 2014;9(7):879-82.

[19] Béjot Y, Rouaud O, Durier J, Caillier M, Marie C, Freysz M, *et al.* Decrease in the stroke case fatality rates in a French population-based twenty-year study. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(5):439-44.

[20] Béjot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, *et al.* Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: A population-based study. *Stroke.* 2008;39(7):1945-51.

[21] Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and predictors of death poststroke: Data from a multicenter prospective cohort of Lebanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(4):859-68.

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

[23] 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 Epidemiol Hebd.* 2018;(5):78-84. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_2.html

Citer cet article

Gauthier V, Cotel D, Amouyel P, Dallongeville J, Meirhaeghe A. Létalité à 28 jours après un accident vasculaire cérébral selon l'étiologie et le sexe, registre des AVC de Lille, 2008-2017. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;(17):336-43. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/17/2020_17_1.html





2. AXE 2 : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES SCA ET DE LEUR LETALITE ENTRE 2006 ET 2016

Afin de préciser le pronostic des SCA, une connaissance précise des évolutions des prises en charge en fonction du sexe et de leurs conséquences sur la survie à partir de données récentes en population française est nécessaire. Pour répondre à cet objectif, tous les épisodes de SCA incidents, survenus chez les femmes et les hommes âgés de 35 à 74 ans, domiciliés dans chacune des 3 régions françaises surveillées par les registres, et pour lesquels les enquêtes de prise en charge de 2005-2006 et de 2015-2016 ont été réalisées, ont été inclus.

2.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE A PARTIR DES REGISTRES FRANÇAIS DES CARDIOPATHIES

Au total, 2023 patients hospitalisés pour un SCA incident ont été enregistrés en 2006 et 1173 pendant six mois en 2016 dans les trois centres français (tableau 9). La proportion d'hommes était trois fois plus grande que celle des femmes, sans évolution significative entre 2006 et 2016. Il n'y avait pas de différence entre les deux périodes concernant l'âge moyen de survenue du SCA (58,7 ans en 2006 et 59,3 ans en 2016 ; $p = 0,25$). Cependant, la proportion des cas dans le groupe d'âge 55-64 ans a augmenté au cours de la période (30 % en 2006 vs 36 % en 2016, $p < 0,01$). La proportion des STEMI a diminué (de 46 % en 2006 à 44 % en 2016), tout comme celle des angors instables (de 14 % en 2006 à 7 % en 2016) alors que les NSTEMI sont passés de 26 % en 2006 à 39 % en 2016 ($p < 0,0001$). La proportion de patients présentant un choc cardiogénique et un arrêt cardiaque réanimé a augmenté entre 2006 et 2016 (de 6 % à 9 %, $p < 0,01$, et de 5 % à 7 %, $p < 0,01$, respectivement).

En raison d'une interaction significative avec le sexe, l'âge et les symptômes cliniques sont présentés stratifiés selon le sexe dans le tableau 10. L'âge moyen à la survenue du SCA a diminué chez les femmes (de 62,0 en 2006 à 60,4 en 2016 ; $p = 0,06$) et a augmenté chez les hommes (de 57,6 en 2006 à 59,0 en 2016 ; $p < 0,01$). La proportion de cas chez les femmes de moins de 65 ans a augmenté (de 49 % en 2006 à 61 % en 2016) et celle de 65 ans ou plus a diminué (de 51 % en 2006 à 39 % en 2016), $p < 0,001$). A l'inverse, la proportion de cas chez les hommes de moins de 55 ans a diminué de 7 % entre 2006 et 2016 ($p < 0,01$) et celle des hommes de 65 ans et plus a augmenté de 7 %. La distribution de l'âge de survenue différait selon le sexe en 2006 mais pas en 2016 ($p = 0,38$). Enfin, les symptômes atypiques étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes en 2006 (respectivement 29 % vs 21 % ; $p < 0,01$) mais pas en 2016 (24 % pour les femmes et pour les hommes).

Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et électrocardiographiques en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	2006		2016		<i>p</i> ajusté	p d'interaction évolution x sexe
<i>Effectif</i>	<i>2023</i>		<i>1173</i>			
Sexe						
Hommes	1542	(76%)	872	(74%)	0,25 *	-
Femmes	481	(24%)	301	(26%)		
Age, moyenne (ET)	58,7	(10,3)	59,3	(9,5)	0,11 **	<0,001 ***
Age, année n (%)						
35-44	188	(9%)	83	(7%)	<0,01 **	<0,01 ***
45-54	503	(25%)	257	(22%)		
55-64	612	(30%)	419	(36%)		
65-74	720	(36%)	414	(35%)		
Symptômes atypiques	409	(23%)	237	(24%)	0,47 †	0,05 *
Complications majeurs	266	(13%)	176	(15%)	0,02 †	
Réanimation cardio-pulmonaire	123	(6%)	100	(9%)	<0,001 †	
Œdème aigu du poumon	106	(5%)	56	(5%)	0,67 †	
Choc cardiogénique	92	(5%)	81	(7%)	<0,001 †	
Type de SCA						
NSTEMI	518	(26%)	460	(39%)	<0,0001 ††	0,11 ‡
STEMI	932	(46%)	515	(44%)		
Angor instable	277	(14%)	82	(7%)		
Autre	296	(15%)	116	(10%)		
Fraction d'éjection ventriculaire gauche						
<35%	88	(4%)	65	(6%)	<0,01 †	0,79 *
35%-50%	348	(17%)	198	(17%)		
>50%	1327	(66%)	819	(70%)		
Non réalisée	186	(9%)	56	(5%)		
Donnée manquante	74	(4%)	35	(3%)		

* p ajusté sur l'âge, le type de SCA et le centre

** p ajusté sur le sexe, le type de SCA et le centre

*** p ajusté sur le type de SCA et le centre

† p ajusté sur le sexe, l'âge, le type de SCA et le centre

†† p ajusté sur le sexe, l'âge et le centre

‡ p ajusté sur l'âge et le centre

Tableau 10 : Comparaison de l'âge et des symptômes cliniques des SCA entre les femmes et les hommes en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	2006			2016		
	Femmes	Hommes	p ajusté	Femmes	Hommes	p ajusté
Effectif	481 (24%)	1542 (76%)		301 (26%)	872 (74%)	
Age, moyenne (ET) *	62,00 (10)	57,6 (10)	<0,0001	60 (9)	59 (10)	0,02
Age, année n (%) *						
35-44	26 (5%)	162 (11%)		17 (6%)	66 (8%)	
45-54	93 (19%)	410 (27%)	<0,0001	62 (21%)	195 (22%)	0,38
55-64	118 (25%)	494 (32%)		105 (35%)	314 (36%)	
65-74	244 (51%)	476 (31%)		117 (39%)	297 (34%)	
Symptômes atypiques **	123 (29%)	286 (21%)	<0,01	59 (24%)	178 (24%)	0,52

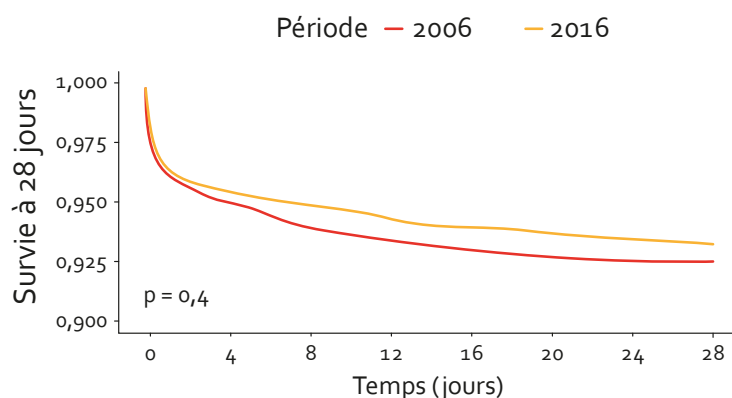
* p ajusté sur le type de SCA et le centre

** p ajusté sur l'âge, le type de SCA et le centre

2.2. EVOLUTION DE LA SURVIE ENTRE 2006 ET 2016

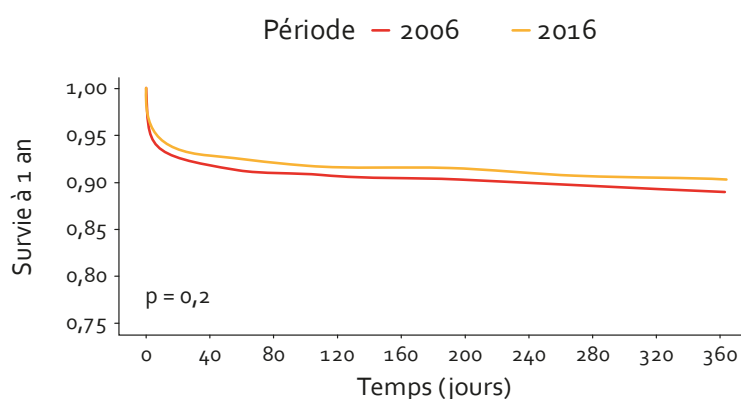
Bien que les courbes de survie à 28 jours et à 1 an après un SCA apparaissent supérieures en 2016 en comparaison à 2006 (figures 19 et 20), les tests du log-rank ne montrent pas de différence significative ($p = 0,4$ à 28 jours et $p = 0,2$ à 1 an). La létalité à 28 jours (8 % (158/2023) en 2006 vs 7 % (80/1173) en 2016, $p = 0,3$) et à 1 an (11 % (221/1993) en 2006 vs 10 % (109/1145) en 2016, $p = 0,15$) confirment ces données (tableau 11). A 28 jours, ces taux étaient presque trois fois plus élevés dans le nord de la France (11 % en 2006 comme en 2016) que dans le sud-ouest de la France (4 % en 2006 et 5 % en 2016).

Figure 19 : Courbes de survie à 28 jours en 2006 et 2016, Registres français des SCA



Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

Figure 20 : Courbes de survie à 1 an en 2006 et 2016, Registres français des SCA



Afin de mieux comprendre ces tendances, nous avons détaillé l'évolution de la prise en charge au cours de la période et son impact sur la létalité observée.

Tableau 11 : Létalité à 28 jours et à 1 an selon le centre, le sexe, l'âge et le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	28 jours					12 mois				
	2006		2016		<i>p</i>	2006		2016		<i>p</i>
Effectif	158	(8%)	80	(7%)	0,30	221	(11%)	109	(10%)	0,15
Centre										
Nord	69	(11%)	36	(11%)	0,97	98	(15%)	44	(13%)	0,37
Est	66	(9%)	25	(6%)	0,07	83	(11%)	40	(10%)	0,38
Sud-ouest	23	(4%)	19	(5%)	0,41	40	(7%)	25	(6%)	0,87
<i>p</i>	<0,0001		<0,01			<0,0001		<0,01		
Sexe										
Hommes	119	(8%)	55	(6%)	0,20	162	(11%)	74	(9%)	0,12
Femmes	39	(8%)	25	(8%)	0,92	59	(13%)	35	(12%)	0,81
<i>p</i>	0,78		0,24			0,28		0,11		
Age, année n (%)										
35-44	6	(3%)	2	(2%)	0,76	8	(4%)	2	(2%)	0,73
45-54	26	(5%)	8	(3%)	0,19	31	(6%)	10	(4%)	0,19
55-64	40	(7%)	31	(7%)	0,59	64	(11%)	40	(10%)	0,66
65-74	86	(12%)	39	(9%)	0,19	118	(17%)	57	(14%)	0,26
<i>p</i>	<0,0001		<0,01			<0,0001		<0,0001		
Type de SCA										
NSTEMI	20	(4%)	13	(3%)	0,42	42	(8%)	28	(6%)	0,24
STEMI	51	(6%)	35	(7%)	0,34	78	(9%)	43	(9%)	0,99
Anqor instal	10	(3%)	1	(1%)	-	15	(6%)	2	(3%)	0,38
Autre	77	(23%)	31	(23%)	0,87	86	(30%)	36	(32%)	0,70
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001			<0,0001		<0,0001		

2.3. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE PRE-HOSPITALIERE ENTRE 2006 ET 2016

Au cours des deux périodes, les premiers secours sont arrivés dans l'heure suivant l'apparition des symptômes dans un quart des cas (figure 21). Les deux périodes ne différaient pas significativement pour ce qui est du délai avant l'arrivée de la première aide ou l'arrivée dans le premier service d'accueil entre les hommes et les femmes.

Figure 21 : Temps cumulé entre le début des symptômes et l'arrivée de la première aide selon le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA

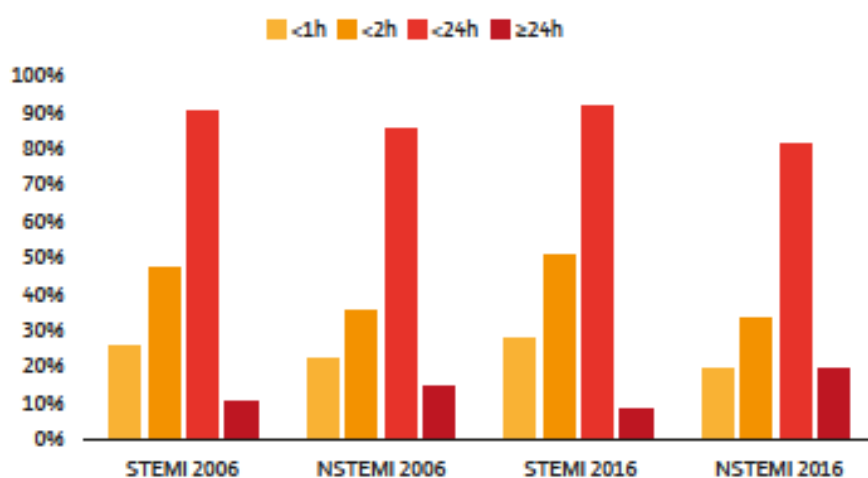
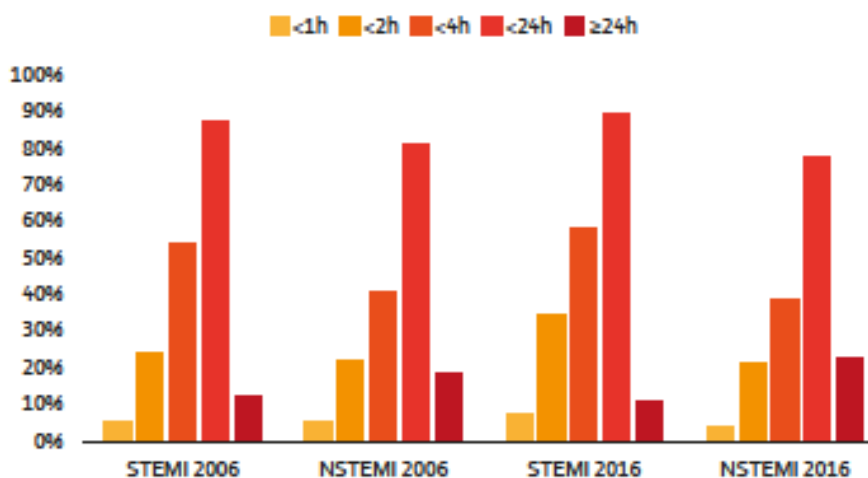


Figure 22 : Temps cumulé entre le début des symptômes et l'arrivée dans le premier service d'accueil selon le type de SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA



Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

La proportion de patients ayant reçu les premiers soins d'un médecin généraliste est passée de 28 % en 2006 à 21 % en 2016 (tableau 12). En revanche, la proportion de patients traités en premier lieu à l'hôpital est passée de 28 % en 2006 à 40 % en 2016 ($p < 0,0001$). Ainsi, les patients étaient davantage traités directement à l'hôpital en 2016.

La proportion de patients ayant été traités par thrombolyse a été divisée par huit (de 15 % en 2006 à 2 % en 2016, $p < 0,001$) et la proportion de patients défibrillés par une équipe médicale d'urgence préhospitalière a presque doublé (de 7 % en 2006 à 12 % en 2016 ; $p < 0,01$). Les taux de chocs électriques externes délivrés par l'équipe d'urgence pré-hospitalière ont augmenté chez les hommes et les femmes au cours de la période, tout comme la gestion des arrêts cardiaques. L'arrivée dans un hôpital disposant d'un plateau technique a augmenté de 5 % entre 2006 et 2016 (de 74 % à 79 % ; $p < 0,001$) (tableau 12).

Tableau 12 : Première aide et prise en charge préhospitalière après un SCA en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	2006		2016		p ajusté *	p d'interaction évolution x sexe **
Première aide						
Témoin	11	(1%)	8	(1%)		
Médecin généraliste	563	(28%)	243	(21%)		
Equipe mobile	631	(32%)	376	(32%)	$<0,0001$	0,43
Hopital	547	(28%)	459	(40%)		
Autre	229	(12%)	74	(6%)		
Prise en charge pré-hospitalière						
Thrombolyse	129	(15%)	10	(2%)	$<0,0001$	0,10
Choc électrique externe	58	(7%)	56	(12%)	$<0,001$	0,65
Arrivée direct au niveau d'un plateau technique	1484	(74%)	923	(79%)	$<0,001$	0,23

* p ajusté sur le sexe, l'âge, le type de SCA et le centre

** p ajusté sur l'âge, le type de SCA et le centre

Autre : équipe mobile et/ou médecin généraliste et/ou témoin

2.4. ÉVOLUTION DES TAUX DE PRESCRIPTION

Le tableau 13 décrit les taux de prescription des traitements après un SCA, en 2006 et en 2016.

PHASE AIGUË

La proportion de thrombolyse a considérablement chuté de 18 % en 2006 à 2 % en 2016 ($p < 0,0001$) chez les patients STEMI, et à l'inverse celle des angioplasties a augmenté de 79 % à 89 % en 2016 ($p < 0,0001$) chez les patients STEMI, et de 61 % à 66 % en 2016 ($p < 0,05$) chez les patients NSTEMI. La proportion moyenne d'angioplasties avec stents a augmenté de plus de 4 % ($p < 0,05$) après un SCA

STEMI ou NSTEMI. Le pourcentage de stents actifs est passé de 20 % à 77 % ($p < 0,0001$) pour les STEMI, et de 29 % à 56 % ($p < 0,0001$) pour les NSTEMI pendant la période.

Par ailleurs, 22 % des patients n'ont pas reçu de traitement de revascularisation en 2016, contre 26 % en 2006, ($p < 0,05$).

L'utilisation des bêtabloquants (environ 82 %), des antiagrégants plaquettaires (environ 97 %), des statines (environ 83 %) et des IEC ou ARAll (environ 72 %) est restée globalement stable pour tous les types de SCA. Cependant, en 2016, plus de la moitié des antiagrégants plaquettaires étaient des molécules de nouvelle génération pour les STEMI et NSTEMI. Ils étaient également prescrits dans 38 % des cas d'angor instable. La prescription d'anticoagulants (toutes générations confondues) a augmenté de plus de 5 % sur la période ($p < 0,01$) après un épisode STEMI, NSTEMI ou d'angor instable. Les nouveaux anticoagulants étaient prescrits chez plus de 15 % des patients en 2016.

La durée moyenne du séjour hospitalier est passée de 9 jours en 2006 à 7 jours en 2016 ($p < 0,0001$) pour un SCA STEMI et de 8,5 à 6 jours ($p < 0,0001$) pour un SCA NSTEMI. La durée de séjour des angors instables a presque diminué de moitié en 2016 par rapport à 2006 ($p < 0,01$).

PRESCRIPTIONS DE SORTIE

Au total, 1 869 patients en 2006 et 1099 en 2016 (sur six mois) ont survécu à l'épisode aigu et ont bénéficié d'une prescription à la sortie de l'hospitalisation. Les prescriptions des bêtabloquants (environ 82 %), des antiagrégants plaquettaires (environ 95 %), des statines (environ 90 %) et d'IEC ou ARAll (environ 75 %) sont restées stables pendant la période, tout comme celles des anticoagulants (environ 12 %).

Les taux de prescription de rééducation fonctionnelle ont augmenté de 44 % à 58 % ($p < 0,0001$) au cours de la période après un SCA STEMI.

2.5. ÉVOLUTION DU RISQUE DE DÉCÈS À 1 AN ASSOCIÉ AUX TRAITEMENTS

Le tableau 14 décrit le risque de décès à 1 an associé aux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation en 2006 et en 2016.

PHASE AIGUË

L'angioplastie était inversement associée à la létalité à 1 an, en 2006 ($HR < 0,39$) et en 2016 ($HR < 0,41$) pour les STEMI, NSTEMI et angors instables. Les bêtabloquants, les antiagrégants plaquettaires, les statines et les IEC ou ARAll étaient inversement associés au risque de décès à 1 an en 2006 et en 2016. Une amélioration notable du pronostic chez les sujets recevant un traitement antiagrégant plaquettaire pouvait être observé, passant d'un $HR = 0,12$ [0,05 ; 0,28] en 2006 à $HR = 0,02$ [0,01 ; 0,06]

Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

en 2016 après un STEMI et passant d'un HR=0,36 [0,11 ; 1,21] en 2006 à HR=0,04 [0,01 ; 0,13] en 2016 après un NSTEMI. Chez les patients recevant un anticoagulant le risque de décès passait de 0,99 [0,36 ; 2,25] en 2006 à 0,23 [0,08 ; 0,66] en 2016 pour les STEMI.

PRESCRIPTIONS DE SORTIE

Globalement les traitements de référence étaient inversement associés à la létalité à 1 an en 2006 et en 2016, sans évolution statistiquement notable du risque pendant la période.

2.6. PROPORTION DE DÉCÈS ÉVITÉS DANS LA POPULATION POUR CHAQUE TRAITEMENT

Le tableau 15 rapporte les fractions préventives associées aux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation, en 2006 et en 2016, après un événement STEMI ou NSTEMI.

PHASE AIGUË

À la phase aiguë, la FP des traitements de référence variait entre 0 % et 86 % en 2006, et entre 0 % et 98 % en 2016. Après un épisode STEMI, pendant la période, la FP des angioplasties avec stent actif a progressé de 10 % à 59 % (+49 %), celle des antiagrégants de 86 % à 98 % (+12 %), et celle des IEC ou ARA II de 64 % à 71 % (+7 %). Après un épisode NSTEMI, la FP des angioplasties avec stent actif a progressé pendant la période de 19 % à 45 % (+26 %), et celle des antiagrégants de 62 % à 95 % (+33 %).

PRESCRIPTIONS DE SORTIE

La FP des traitements de sortie était comprise entre 9 % et 62 % en 2006, et entre 8 % et 78 % en 2016. La FP des antiagrégants a augmenté de 57 % à 78 % (+21 %) en 2016 par rapport à 2006 après un SCA STEMI.

2.7. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE EN FONCTION DU SEXE

Les taux de prescription des thérapies de reperfusion et des traitements de sortie d'hospitalisation sont présentés en fonction du sexe dans le tableau 16. Les hommes étaient plus susceptibles de recevoir un traitement de revascularisation en 2006 (79 % contre 60 %, respectivement ; $p < 0,0001$) et en 2016 (82 % contre 64 %, respectivement ; $p < 0,0001$) que les femmes. Cette différence entre les sexes était indépendante de l'âge, du type de SCA et de la région. Des analyses complémentaires de ces données ont montré que les femmes avaient moins de lésions multiples que les hommes (33 % chez les femmes contre 47 % chez les hommes, $p < 0,05$, données non présentées).

Il y avait plus de prescriptions d'antiagrégants plaquettaires, de statines et de rééducation fonctionnelle chez les hommes que chez les femmes en 2006 et à nouveau en 2016 ($p < 0,01$). Une

Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

différence entre les sexes dans les prescriptions de bêtabloquants était observée en 2006 mais plus en 2016 ($p=0,14$).

Tableau 13 : Taux de prescription des traitements après un SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	STEMI				NSTEMI				Angor instable				Autre			
	N	2006	2016	p *	N	2006	2016	p *	N	2006	2016	p *	N	2006	2016	p *
TRAITEMENTS PHASE AIGUE																
<i>Thérapie de reperfusion</i>																
Thrombolyse	1431	18%	2%	<0,0001									343	11%	1%	<0,05
Angioplastie	1447	79%	89%	<0,0001	978	61%	66%	<0,05	359	51%	60%	0,21	407	52%	58%	0,37
Angioplastie avec stent	1445	76%	85%	<0,0001	977	60%	64%	<0,05	359	50%	60%	0,19	407	50%	56%	0,27
Stents actifs	1440	20%	77%	<0,0001	977	29%	56%	<0,0001	359	30%	54%	<0,0001	402	19%	50%	<0,0001
Nombre de stents		1,5 ± 0,8	1%	0,15		1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,0	0,42		1,5 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,89		1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8	0,82
<i>Traitements de référence</i>																
Béta-bloquants	1417	86%	87%	0,46	947	82%	80%	0,27	348	78%	59%	0,01	326	76%	62%	<0,01
Antiagrégants plaquettaires	1417	98%	99%	0,09	949	97%	99%	<0,05	350	96%	90%	<0,05	329	91%	84%	<0,05
Ancienne génération		98%	18%			97%	42%			96%	52%			91%	49%	
Nouvelle génération		0%	81%			0%	57%			0%	38%			0%	36%	
Statines	1416	88%	91%	<0,05	948	81%	86%	0,12	350	79%	68%	0,37	326	69%	67%	0,39
IEC ou ARA II	1416	81%	80%	0,86	943	71%	69%	0,20	347	58%	54%	0,88	354	62%	52%	<0,05
IEC		77%	75%	0,56		63%	59%	0,05		47%	32%	<0,05		59%	39%	<0,001
ARA II		6%	7%	0,99		8%	11%	0,16		14%	22%	<0,05		5%	14%	<0,05
<i>Traitements associés</i>																
Anti coagulants	1447	93%	98%	<0,0001	943	90%	95%	<0,01	346	82%	93%	<0,01	412	81%	78%	0,13
Ancienne génération		93%	83%			90%	61%			82%	78%			81%	59%	
Nouvelle génération		0%	15%			0%	35%			0%	15%			0%	19%	
<i>Durée de séjour hospitalier</i>		9,0 ± 9,0	6,8 ± 7,9	<0,0001		8,5 ± 8,2	6,3 ± 7,8	<0,0001		6,5 ± 5,4	3,8 ± 4,01	<0,01		6,3 ± 8,3	5,4 ± 6,6	0,21
TRAITEMENTS DE SORTIE																
<i>Traitements de référence</i>																
Béta-bloquants	1359	88%	90%	0,11	938	77%	81%	0,22	344	74%	58%	<0,01	300	81%	83%	0,68
Antiagrégants plaquettaires	1359	97%	98%	0,20	940	93%	94%	0,27	344	95%	96%	0,52	301	97%	96%	0,66
Ancienne génération		97%	22%			93%	46%			95%	66%			97%	56%	
Nouvelle génération		0%	76%			0%	48%			0%	30%			0%	41%	
Statines	1358	93%	95%	0,06	938	85%	89%	0,20	344	86%	84%	0,57	300	83%	91%	0,20
IEC ou ARA II	1118	82%	83%	0,35	938	74%	68%	<0,05	344	59%	54%	0,38	300	75%	70%	0,28
IEC		77%	78%	0,30		64%	56%	<0,01		47%	30%	<0,01		68%	51%	<0,01
ARA II		6%	5%	0,27		10%	12%	0,22		14%	24%	<0,05		7%	20%	<0,01
<i>Traitements associés</i>																
Anticoagulants	1359	12%	11%	0,51	940	14%	13%	0,91	344	12%	13%	0,95	300	9%	23%	<0,01
Ancienne génération		12%	9%			14%	10%			12%	8%			9%	18%	
Nouvelle génération		0%	2%			0%	3%			0%	5%			0%	5%	
<i>Rééducation fonctionnelle</i>	1321	44%	58%	<0,0001	928	24%	31%	0,11	343	23%	6%	<0,05	294	31%	23%	<0,01

* Ajusté sur la région, le sexe et l'âge

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

Résultats de l'axe 2 : Evolution de la prise en charge des SCA et de leur létalité entre 2006 et 2016

Tableau 14 : Risque de décès à 1 an des traitements des SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	STEMI		NSTEMI		Angor instable		Autre					
	2006	2016	2006	2016	2006	2016	2006	2016				
TRAITEMENTS PHASE AIGUE												
<i>Thérapie de reperfusion</i>												
Thrombolyse	0,53	[0,22;1,27]	0,93	[0,12;6,86]					1,27	[0,42;3,81]	NC	
Angioplastie	0,39	[0,25;0,62]	0,31	[0,16;0,61]	0,23	[0,11;0,46]	0,21	[0,09;0,49]	0,15	[0,03;0,65]	NC	
Angioplastie avec stent	0,35	[0,22;0,56]	0,27	[0,14;0,52]	0,23	[0,11;0,46]	0,24	[0,10;0,55]	0,15	[0,03;0,66]	NC	
Stents actifs	0,49	[0,24;1,03]	0,24	[0,13;0,44]	0,36	[0,14;0,91]	0,20	[0,08;0,51]	0,02	[0,02;1,16]	NC	
Nombre de stents												
<i>Traitements de référence</i>												
Béta-bloquants	0,10	[0,06;0,17]	0,11	[0,06;0,21]	0,30	[0,15;0,61]	0,40	[0,18;0,88]	0,36	[0,10;1,28]	0,53	[0,03;9,31]
Antiagrégants plaquettaire	0,12	[0,05;0,28]	0,02	[0,01;0,06]	0,36	[0,11;1,21]	0,04	[0,01;0,13]	0,05	[0,01;0,19]	NC	
Ancienne génération	0,12	[0,05;0,28]	0,05	[0,01;0,18]	0,36	[0,11;1,21]	0,06	[0,02;0,21]	0,05	[0,01;0,19]	NC	
Nouvelle génération	-	-	0,01	[0,00;0,03]	-	-	0,02	[0,00;0,07]	-	-	NC	
Statines	0,11	[0,06;0,19]	0,11	[0,06;0,20]	0,16	[0,07;0,33]	0,31	[0,13;0,71]	0,11	[0,03;0,42]	NC	
IEC ou ARA II	0,20	[0,12;0,34]	0,11	[0,06;0,22]	0,30	[0,15;0,62]	0,42	[0,19;0,92]	1,22	[0,31;4,80]	NC	
IEC	0,26	[0,16;0,44]	0,13	[0,06;0,26]	0,37	[0,19;0,74]	0,71	[0,32;1,54]	1,17	[0,32;4,30]	NC	
ARA II	0,93	[0,37;2,34]	0,96	[0,29;3,15]	0,79	[0,24;2,59]	0,18	[0,02;1,31]	1,62	[0,32;8,07]	NC	
<i>Traitements associés</i>												
Anti coagulants	0,99	[0,36;2,25]	0,23	[0,08;0,66]	1,09	[0,33;3,64]	1,29	[0,17;9,57]	2,03	[0,27;15,48]	NC	
Ancienne génération	0,99	[0,36;2,25]	0,25	[0,09;0,73]	1,09	[0,33;3,64]	1,61	[0,22;12,01]	2,03	[0,27;15,48]	NC	
Nouvelle génération	-	-	0,07	[0,01;0,41]	-	-	0,54	[0,06;4,95]	-	-	NC	
<i>Durée de séjour hospitalier</i>	1,01	[0,99;1,03]	1,03	[1,00;1,06]	1,02	[0,99;1,05]	1,03	[1,01;1,05]	1,01	[0,93;1,10]	NC	
TRAITEMENTS DE SORTIE												
<i>Traitements de référence</i>												
Béta-bloquants	0,41	[0,17;1,01]	0,51	[0,11;2,43]	0,47	[0,20;1,11]	0,5	[0,16;1,77]	1,67	[0,19;14,37]	NC	
Antiagrégants plaquettaire	0,42	[0,10;1,80]	0,20	[0,02;1,75]	1,08	[0,25;4,67]	0,3	[0,06;1,48]	0,35	[0,04;3,34]	NC	
Ancienne génération	0,42	[0,10;1,80]	0,50	[0,06;4,48]	1,08	[0,25;4,67]	0,5	[0,11;2,42]	0,35	[0,04;3,34]	NC	
Nouvelle génération			0,08	[0,01;0,81]			NC	NC			NC	
Statines	0,37	[0,13;1,02]	0,55	[0,07;4,48]	0,28	[0,11;0,69]	0,4	[0,12;1,34]	0,36	[0,06;2,02]	NC	
IEC ou ARA II	0,56	[0,23;1,34]	0,87	[0,18;4,21]	0,88	[0,31;2,49]	0,4	[0,15;1,33]	2,81	[0,33;24,31]	NC	
IEC	0,56	[0,25;1,27]	0,72	[0,18;2,89]	0,82	[0,34;1,98]	0,7	[0,24;2,23]	4,18	[0,47;36,71]	NC	
ARA II	2,50	[0,84;7,45]	1,75	[0,21;14,15]	1,14	[0,34;3,87]	0,3	[0,04;2,65]	1,78	[0,19;17,0]	NC	
<i>Traitements associés</i>												
Anticoagulants	5,98	[2,73;13,09]	3,03	[0,76;12,13]	2,88	[1,20;6,93]	0,7	[0,14;3,07]	1,20	[0,14;10,53]	NC	
Ancienne génération	5,98	[2,73;13,09]	3,80	[0,96;15,37]	2,88	[1,20;6,93]	0,8	[0,18;3,85]	1,20	[0,14;10,53]	NC	
Nouvelle génération	-	-	NC	NC	-	-	NC	NC	-	-	NC	
<i>Rééducation fonctionnelle</i>	0,12	[0,03;0,53]	0,56	[0,15;2,09]	0,17	[0,02;1,36]	NC	NC	0,99	[0,09;10,66]	NC	

HR : par rapport aux patients non traités. Ajusté sur la région, le sexe et l'âge. Les associations significatives sont indiquées en gras. NC : Non calculable en raison d'effectifs trop petits.

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

Tableau 15 : Fractions préventives des traitements des SCA en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	STEMI			NSTEMI		
	2006	2016	ΔFP	2006	2016	ΔFP
TRAITEMENTS PHASE AIGUE						
<i>Thérapie de reperfusion</i>						
Thrombolyse	9%	0%	-9%			
Angioplastie	48%	61%	13%	47%	52%	5%
Angioplastie avec stent	49%	62%	13%	46%	49%	3%
Stents actifs	10%	59%	49%	19%	45%	26%
<i>Traitements de référence</i>						
Béta-bloquants	78%	78%	0%	57%	48%	-9%
Antiagrégants plaquettaires	86%	98%	12%	62%	95%	33%
Ancienne génération	86%	17%	-69%	62%	39%	-23%
Nouvelle génération	-	80%	-	-	56%	
Statines	78%	81%	3%	68%	59%	-9%
IEC ou ARA II	64%	71%	7%	49%	40%	-9%
IEC	57%	65%	8%	40%	17%	-23%
ARA II	0%	0%	0%	2%	9%	-
<i>Traitements associés</i>						
Anti coagulants	1%	75%	74%	-	-	-
TRAITEMENTS DE SORTIE						
<i>Traitements de référence</i>						
Béta-bloquants	51%	44%	-7%	41%	38%	-3%
Antiagrégants plaquettaires	57%	78%	21%	-	66%	-
Ancienne génération	57%	11%	-46%	-	23%	-
Nouvelle génération	0%	70%	70%	-	-	-
Statines	59%	43%	-16%	62%	53%	-9%
IEC ou ARA II	36%	11%	-25%	9%	38%	29%
IEC	34%	22%	-12%	12%	15%	3%
ARA II	-	-	-	-	8%	-
<i>Rééducation fonctionnelle</i>	39%	26%	-13%	20%	-	-

FP : Fraction Préventive ; La FP n'a été estimée que pour les traitements dont le HR était inférieur à 1. La FP n'a pas été estimée pour les angors instables ni pour les autres événements coronaires en raison des effectifs trop petits.

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

Tableau 16 : Thérapies de revascularisation et traitements prescrits en sortie d'hospitalisation en fonction du sexe, en France en 2006 et 2016, Registres français des SCA

	2006			2016		
	Femmes	Hommes	<i>p ajusté*</i>	Femmes	Hommes	<i>p ajusté*</i>
Durée d'hospitalisation, moyenne (ET)	8,61 (9)	7,97 (8)	0,45	6,33 (7)	6,23 (8)	0,79
Thérapie de reperfusion						
Fibrinolyse †	20 (10%)	148 (20%)	0,01	2 (2%)	9 (2%)	0,75
Angioplastie	261 (54%)	1084 (71%)	<0,0001	184 (61%)	693 (79%)	<0,0001
STEMI	141 (71%)	599 (82%)	<0,05	98 (80%)	358 (91%)	<0,01
NSTEMI	59 (47%)	255 (65%)	<0,01	67 (51%)	238 (72%)	<0,0001
Angor instable	39 (44%)	101 (54%)	0,167	8 (44%)	41 (64%)	0,51
Pontage coronarien	12 (2%)	69 (4%)	0,01	8 (3%)	30 (3%)	0,34
STEMI	2 (1%)	21 (3%)	0,0855	3 (3%)	5 (1%)	0,27
NSTEMI	4 (3%)	28 (7%)	0,09268	5 (4%)	18 (6%)	0,35
Angor instable	4 (5%)	17 (7%)	0,2867	0 (0%)	3 (5%)	1,00
Toutes reperfusions	276 (60%)	1169 (79%)	<0,0001	193 (64%)	719 (82%)	<0,0001
STEMI	143 (73%)	634 (87%)	<0,001	102 (84%)	362 (92%)	<0,05
NSTEMI	63 (50%)	282 (72%)	<0,0001	72 (55%)	254 (77%)	<0,0001
Angor instable	43 (48%)	115 (61%)	0,0532	8 (44%)	43 (67%)	0,36
Angioplastie programmée ¶	22 (5%)	92 (6%)	0,12	19 (7%)	108 (13%)	<0,01
Pontage coronarien programmé ¶	8 (2%)	42 (3%)	0,04	10 (4%)	16 (2%)	0,25
Traitements prescrits en sortie d'hospitalisation ¶						
Bétabloquants	333 (76%)	1187 (84%)	<0,01	219 (80%)	687 (84%)	0,14
Antiagrégants plaquettaires	406 (92%)	1363 (96%)	<0,01	255 (93%)	794 (97%)	<0,01
Statines	364 (83%)	1279 (91%)	<0,0001	237 (86%)	754 (93%)	<0,01
IEC	281 (64%)	983 (70%)	0,10	177 (65%)	517 (64%)	0,62
Anticoagulants	57 (13%)	166 (12%)	0,70	41 (15%)	98 (12%)	0,46
Rééducation fonctionnelle	113 (26%)	502 (36%)	<0,01	90 (33%)	344 (43%)	<0,01

* p ajusté sur l'âge, le type de SCA et le centre

¶ Parmi les patients sortis vivants de l'hôpital

† Parmi les événements STEMI

DISCUSSION DES RESULTATS DE L'AXE 2

Depuis le début des années 70, les taux d'incidence et de mortalité coronaire n'ont cessé de diminuer. Cette évolution favorable est liée en grande partie au progrès de la prévention et de la prise en charge des cardiopathies ischémiques. La littérature médicale décrit des caractéristiques cliniques, une prise en charge et une létalité différente selon le sexe, après un SCA. Ces différences ont été surtout décrites dans les séries hospitalières. C'est pourquoi une analyse des évolutions de la prise en charge des SCA en fonction du sexe et de leur conséquence sur la survie à partir de données récentes de registre est utile, car limitant de nombreux biais de sélection.

Les enquêtes de prise en charge conduites tous les 10 ans, en parallèle du recueil exhaustif des registres, permettent de compléter les indicateurs des registres et de comparer les principales évolutions thérapeutiques. Ces enquêtes concernent les patients hospitalisés dans tous les hôpitaux publics et privés afin d'appréhender, de manière exhaustive, les évolutions de l'offre sanitaire. Nous nous sommes intéressés ici aux patients incidents afin de s'affranchir des éventuelles différences de prise en charge qui pourraient exister entre les patients incidents et récidivants.

EVOLUTION DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Entre 2006 et 2016, les caractéristiques cliniques des SCA ont évolué sensiblement. D'abord, l'âge de survenue du premier SCA est devenu plus précoce chez les femmes et un peu plus tardif chez les hommes. Ainsi, l'écart d'âge du premier SCA entre les hommes et les femmes a diminué, passant de 4,4 ans en 2006 à 1,5 an en 2016. Ce rapprochement suggère que la protection vasculaire, généralement rapportée chez les jeunes femmes, s'amenuise avec le temps. Cette évolution s'explique possiblement par les conséquences de l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les femmes âgées de 45 à 74 ans (doublement dans la tranche d'âge 55 à 64 ans) observée depuis les années 80 (205). Ensuite, les symptômes atypiques du SCA ont pendant longtemps été plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (86,87). Or nous avons relevé que ces symptômes étaient désormais observés de manière équivalente dans les deux sexes (83). Les raisons de cette évolution ne sont pas connues, mais elle peut être mise en relation avec la survenue des SCA chez des femmes dorénavant plus jeunes, les symptômes atypiques étant plus fréquents chez les personnes âgées. Ainsi, **nos résultats indiquent une convergence de certains indicateurs épidémiologiques des SCA entre les hommes et les femmes** pendant la période d'observation.

Enfin, la proportion relative des différents types de SCA (STEMI, NSTEMI, UA) s'est modifiée, avec une augmentation des NSTEMI au dépend des angors instables et, à un moindre degré, des STEMI.

Ces observations sont en accord avec les résultats des observatoires FAST-MI et USIC, et avec les données des bases médico-économiques françaises (205–207), et valident leurs interprétations sur un échantillon représentatif de population. La raison de cette évolution est très probablement liée à l'émergence des dosages de troponine ultra-sensibles (77), expliquant en partie, l'augmentation de la proportion d'évènement de NSTEMI au dépend des angors instables observés au cours de la période. Cette innovation diagnostique a également eu pour conséquence un diagnostic de nécrose ou de souffrance myocardique à un stade précoce de l'évènement ischémique limitant la progression des évènements NSTEMI en STEMI. Ces tendances étaient similaires chez les hommes et les femmes.

EVOLUTION DE LA LETALITE

Les données des registres en cours de publication, incluant l'ensemble des décès (hospitaliers et extrahospitaliers d'évènements incidents et récidivants) survenus entre 2006 et 2016 montrent une diminution de la létalité globale entre 2006 et 2016 (-1,78 % par an chez les hommes et -2,21 % chez les femmes, $p < 0,0001$). **Dans notre échantillon de patients incidents hospitalisés, bien que la létalité à 28 jours ait diminué de 8 % à 7 % entre 2006 et 2016, cette diminution n'atteignait pas le seuil de significativité.** Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette observation. D'abord, l'amélioration de la prise en charge de la phase aiguë du SCA, en amont de l'admission à l'hôpital, s'est traduite par l'augmentation des hospitalisations de patients au pronostic vital altéré, tel que les arrêts cardiaques réanimés (+3 %, $p < 0,001$, pendant la période). Ainsi, la létalité hospitalière a-t-elle peut-être été aggravée par l'admission de ces patients qui, dans les séries plus anciennes, décédaient en dehors de l'hôpital. Enfin, il est possible que la puissance statistique de l'étude ne soit pas suffisante pour détecter une diminution réelle mais modeste de la létalité, telle qu'observée dans nos autres travaux.

Enfin, contrairement à des études antérieures (24), il n'y avait pas de différence de létalité entre les hommes et les femmes hospitalisés pour un SCA incident. Ce résultat peut s'expliquer par la convergence de l'âge et des symptômes entre les hommes et les femmes. Une hypothèse qui est en accord avec des travaux antérieurs montrant que les différences de létalité entre les hommes et les femmes dépendaient largement de leur âge et de la présentation clinique du SCA (208).

EVOLUTION DES THERAPIES DE REPERFUSION

Le pronostic d'un infarctus et les possibilités de reperfusion dépendent en grande partie des délais entre les premiers symptômes et les premiers soins. Au cours de la période, ces délais n'ont pas évolué : les premiers secours arrivaient dans l'heure suivant les premiers symptômes pour un quart

des cas des STEMI ou des NSTEMI, en 2006 et en 2016 (209). Cependant, la proportion de patients défibrillés par une équipe d'urgence préhospitalière a augmenté au cours de la période pour les hommes et les femmes suggérant une prise en charge préhospitalière plus efficace sur les lieux de l'évènement. Ceci est cohérent avec d'autres observations, montrant que l'arrivée dans un hôpital disposant d'un plateau technique progressait également ces dernières années (9,206,210–212).

L'indication d'une thrombolyse ou d'une angioplastie primaire repose sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques dans une situation clinique donnée. Nos résultats indiquent que **le taux de thrombolyse après un STEMI a diminué de -16 % et celui des angioplasties a augmenté de +10 % en 2016, avec notamment une augmentation considérable de poses de stents actifs (+57% en 2016 chez les STEMI)**. Ces tendances reflètent l'évolution des pratiques en accord avec résultats des essais cliniques (209,213,214) et les recommandations internationales (19,209,213). La diminution des thrombolyse en 2016 peut également être mise en parallèle avec l'augmentation de l'incidence des NSTEMI pour lequel cette procédure est contre-indiquée.

Plusieurs études rapportent un déficit de prise en charge des SCA à la phase aiguë chez la femme comparativement à l'homme (88–90). Les principales raisons avancées pour expliquer cette différence sont l'âge plus avancé de survenue de l'évènement et la présence de symptômes atypiques chez les femmes qui retardent le diagnostic et, par conséquent, l'initiation des soins. Les données des registres montrent que ce déficit persiste en 2016 après ajustement sur l'âge : **les femmes étaient moins revascularisées que les hommes**. En outre, nous n'avons pas trouvé de différence de symptômes atypiques, ni de différence de délai de prise en charge entre les hommes et les femmes, suggérant que ces différences ne peuvent pas être attribués à ces facteurs confondants. En revanche, les femmes présentaient moins de lésions multiples que les hommes (33 % chez les femmes contre 47 % chez les hommes ; $p < 0,05$), ce qui pourrait expliquer en partie les différences de reperfusion entre les hommes et les femmes. La présence de données manquantes sur cette variable ne nous a, cependant, pas permis d'ajuster notre modèle sur les données de coronarographies.

EVOLUTION DES TAUX DE PRESCRIPTION A LA PHASE AIGUË ET EN SORTIE D'HOSPITALISATION

Permettre une diminution de la durée des hospitalisations sans dégrader la prise en charge du patient, est un enjeu majeur pour le patient et le système médico-économique. **En France, la durée d'hospitalisation a globalement diminué de 2 jours, au cours de la période sans impact sur les taux de prescription à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation entre 2006 et 2016.**

À la phase aiguë de l'hospitalisation, les taux de prescription des beta-bloquants ont faiblement progressé entre 2006 et 2016, sauf dans l'angor instable où il a diminué (de 78 % à 59 %) en relation possible avec les résultats de plusieurs études suggérant qu'en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche, les bêtabloquants n'étaient pas associés à un meilleur pronostic de l'angor. La couverture des antiagrégants plaquettaires est restée très élevée en 2006 et 2016, de l'ordre de 97 %, caractérisée par l'émergence des antiagrégants de nouvelle génération qui représentaient en moyenne plus de 36 % des prescriptions en 2016 (215). Les taux de prescription des statines ont également faiblement progressé au cours de la période diminuant dans l'angor instable, suggérant une prise en charge du patient adaptée à son niveau d'hypercholestérolémie. Les taux de prescription des IEC ont sensiblement diminué, partiellement compensés par une augmentation des ARAI (216,217). La prescription des anticoagulants est restée très élevée à la phase aiguë marquée par l'essor des anticoagulants de nouvelle génération, ces molécules contribuant à près de 15 % des prescriptions de la phase aiguë en 2016. Enfin, la prescription des séjours de réadaptation fonctionnelle a, quant à elle, augmenté de +6 %, en relation possible avec l'augmentation de l'offre de soins pendant la période.

L'ordonnance de sortie suit des évolutions semblables à celle de la phase aiguë à l'exception de la prescription des anticoagulants qui s'établissent autour de 13 % dont 2 à 5 % de nouvelle génération, l'anticoagulation par une héparine étant relayée par un traitement oral, après un SCA, chez les patients avec un thrombus intraventriculaire gauche, une FA ou des complications thrombotiques veineuses.

Les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires, de statines et de rééducation fonctionnelle restaient cependant moins fréquentes chez les femmes que chez les hommes en 2016. Ces différences persistaient après ajustement sur l'âge et le type de SCA, suggérant que l'âge avancé des femmes ou le type de SCA n'expliquent pas ces différences. Plusieurs études ont rapporté qu'un risque hémorragique plus élevé chez les femmes pouvait expliquer la différence de prescription des antiagrégants plaquettaires entre les hommes et les femmes (94,95). De même, la prise en charge lipidique des femmes est, depuis longtemps, moins agressive que celle des hommes (96,97) avec notamment, moins de patients aux cibles recommandées de LDL-cholestérol, que les hommes (98). Les raisons de ces différences ne sont pas connues.

Plusieurs rapports décrivent des services de réadaptation cardiaque sous-utilisés, particulièrement chez la femme (99). Selon plusieurs revues, l'absence de parcours de soins standardisés, le statut socio-économique et les facteurs de confusions tels que l'âge contribuent à cette tendance (99). Pourtant, la France dispose d'une couverture maladie universelle et d'un parcours de soins

clairement spécifié pour les SCA suggérant que ce n'est pas une explication possible et que les causes potentielles des différences entre les hommes et les femmes restent inconnues.

IMPACT DE L'EVOLUTION DES THERAPEUTIQUES SUR LA LETALITE

Afin de mieux comprendre l'impact possible de l'évolution de la prise en charge sur la létalité des patients nous avons estimé la fraction préventive (FP) de chaque traitement. Cet indicateur dépend du taux de prescription et du risque relatif associé au traitement et correspond à la proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement (190). Cependant en raison de la co-prescription de nombreuses molécules chez les patients coronariens, l'estimation du bénéfice/risque associé à un traitement particulier est « perturbée » par l'effet des autres molécules. Ainsi, la somme des FP de chaque molécule était très largement supérieure à 100 % et les FP rapportées dans ce travail ne reflètent pas l'effet indépendant de la molécule. Une façon de résoudre ce problème aurait été d'estimer le risque à partir d'une analyse multivariée. Mais, en raison de la colinéarité des prescriptions et des taux de prescription de certaines molécules, très élevés, cette analyse n'était pas statistiquement pertinente.

A LA PHASE AIGUË DE L'EVENEMENT

À la phase aiguë, après un épisode STEMI ou NSTEMI, **la FP de l'angioplastie était supérieure à 47 % en 2006, et celle des traitements de référence était comprise entre 49 % pour les IEC ou ARAI, et 86 % pour les antiagrégants plaquettaires, en raison notamment des taux élevés de prescription dans la population.** Par comparaison à 2006, les FP de ces traitements ont augmenté de quelques pourcents en 2016, principalement du fait de l'amélioration modeste du pronostic, à l'exception de la FP des stents actifs qui s'est améliorée de +49 % après un STEMI et de +26 % après un NSTEMI, en raison de l'augmentation de leurs taux de prescription.

EN SORTIE D'HOSPITALISATION

En sortie d'hospitalisation, **la FP des traitements de référence était comprise entre 8 % et 78 %.** L'amélioration du risque associé aux antiagrégants plaquettaires, et à un moindre degré aux IEC en 2016 par rapport à 2006, explique la progression des FP pendant la période. Dans cette étude en population, l'amélioration du pronostic lié à un traitement reflète à la fois l'évolution de l'efficacité des molécules (c'est à dire nouvelles molécules), mais aussi celle du périmètre de prescription (c'est à dire moins de complications iatrogènes si la prescription se limite à des patients dont le pronostic est d'emblée moins sévère) et de l'observance. Typiquement, le risque de décès associé à la prise d'anticoagulants en 2006 a diminué en 2016, probablement en raison de l'introduction des nouvelles

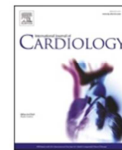
générations d'anticoagulants et d'une meilleure prise en charge des FA. Enfin, la rééducation fonctionnelle pourrait expliquer près d'un quart des décès évités après un SCA STEMI, en lien avec des travaux précédents confirmant le bénéfice de la rééducation cardiaque fonctionnelle dans la maladie coronaire (218–221).

Ce travail a donné lieu à un article sur les différences de prise en charge en fonction du sexe, publié en août 2022 dans *International Journal of Cardiology*. Il a également fait l'objet d'un autre article dans le *BEH* portant sur l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la létalité, publié en juin 2022 et d'une communication affichée lors de l'*European society of Preventive Cardiology* à Prague, en avril 2022. Pour l'ensemble de ces travaux, j'ai pu réaliser les analyses statistiques et écrire le contenu scientifique des articles et posters.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Sex differences in time trends in acute coronary syndrome management and in 12-month lethality: Data from the French MONICA registries

Victoria Gauthier^{a,1}, Michèle Montaye^{a,1}, Jean Ferrières^{b,c,1}, Samantha Huo Yung Kai^{c,d,1},
Katia Biasch^{e,1}, Marie Moitry^{e,f,1}, Philippe Amouyel^{a,1}, Jean Dallongeville^{a,1},
Aline Meirhaeghe^{a,*,1}

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 - RID-AGE - Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Lille, France.

^b Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital, Toulouse, France.

^c CERPOP, Université de Toulouse, INSERM, UPS, Toulouse, France.

^d Department of Epidemiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

^e Department of Epidemiology and Public Health, University of Strasbourg, Strasbourg, France.

^f Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

ARTICLE INFO

Keywords:

Acute coronary event
Register
Morbidity
Mortality
Lethality
Medical care

ABSTRACT

Background: Sex differences in clinical presentation, patient care and fatal outcomes after an acute coronary syndrome (ACS) have been reported. However, recent improvements in the care and treatment of ACSs have not been assessed with regard to possible sex differences.

Aim: To assess sex differences in trends between 2006 and 2016 in the characteristics of ACSs, their management, and the associated mortality.

Methods: We assessed all men and women (aged 35–74) covered by the MONICA registries in north, east and south-west France and having been hospitalized for an incident (first) ACS during a 12-month period in 2006 or a 6-month period in 2016. We analyzed the patients' clinical, biochemical, electrocardiographic and care-related data, and their vital status 28 days and 12 months after the ACS.

Results: In 2006, women were older (<0.0001) and had more atypical symptoms than men ($p < 0.01$). These differences were no longer statistically significant in 2016. Medical care improved in both men and women. However, revascularization treatment, prescriptions of platelet aggregation inhibitors, statins, and functional rehabilitation were still more frequently provided to men than to women ($p < 0.01$) in 2016, independently of confounders. The 28-day or 12-month case fatality was not different between men and women in both 2006 and 2016.

Conclusions: The results of the present study evidenced an improvement over time in the management of ACS. However, although there were no longer sex differences in the patients' age and clinical presentation, women with ACS were still less likely than men to receive revascularization and pharmacological treatments in 2016.

1. Introduction

Over the last 30 years, scientific, clinical and therapeutic progress in the management of coronary heart disease (CHD) have radically modified the life expectancy of affected patients – in developed countries, at least [1–4].

Sex differences in clinical presentation, patient care, and lethality rates after an acute coronary syndrome (ACS) have been reported

previously [5–9]. Women are generally older than men at hospitalization for an ACS, present more frequently with atypical symptoms [10,11] and thus, a longer time interval before first medical aid [12–14]. Therefore, for many years, women were less likely than men to receive medical attention after an ACS with less reperfusion therapy, less antiplatelet therapy at the acute phase as well as less antiplatelet therapy, less angiotensin-converting enzyme inhibitors and less statins at discharge [15,16].

* Corresponding author at: INSERM UMR1167, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Pr Calmette - BP 245, F-59019 Lille Cedex, France
E-mail address: aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr (A. Meirhaeghe).

¹ These authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.040>

Received 30 September 2021; Received in revised form 3 May 2022; Accepted 16 May 2022

Available online 18 May 2022

0167-5273/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Table 1
 Clinical, biochemical and electrocardiographic characteristics of patients with ACS in France in 2006 vs. 2016

	2006	2016	adjusted p	p for the interaction change x sex
N	2023	1173		
Sex				
Men	1542 (76%)	872 (74%)		
Women	481 (24%)	301 (26%)	0.25*	–
Age, mean (SD)	58.7 (10.3)	59.3 (9.5)	0.11**	<0.001***
Age, years, n (%)				
35–44	188 (9%)	83 (7%)		
45–54	503 (25%)	257 (22%)		
55–64	612 (30%)	419 (36%)		
65–74	720 (36%)	414 (35%)	<0.01**	<0.01
Atypical symptoms	409 (23%)	237 (24%)	0.47†	0.05*
Major complications	266 (13%)	176 (15%)	0.02†	
Resuscitated cardiac arrest	123 (6%)	100 (9%)	<0.001†	
Acute pulmonary oedema	106 (5%)	56 (5%)	0.67*	
Cardiogenic shock	92 (5%)	81 (7%)	<0.001†	
ACS type				
NSTEMI	518 (26%)	460 (39%)		
STEMI	932 (46%)	515 (44%)		
Unstable angina	277 (14%)	82 (7%)		
Other	296 (15%)	116 (10%)	<0.0001††	0.11†
Left ventricular ejection fraction				
<35% expected	88 (4%)	65 (6%)		
35%–50% expected	348 (17%)	198 (17%)		
>50% expected	1327 (66%)	819 (70%)		
Not performed	186 (9%)	56 (5%)		
Missing data	74 (4%)	35 (3%)	<0.01†	0.79*

ACS: Acute Coronary Syndrome.

* p adjusted for age, ACS type and center.

** p adjusted for sex, ACS type and center.

*** p adjusted for ACS type and center.

† p adjusted for sex, age, ACS type and center.

†† p adjusted for sex, age and center.

††† p adjusted for age and center.

In recent years, however, French hospital observatory have documented a reduction in the delay in receiving revascularization and pharmacological treatments, and an improvement in medical care [2,17–20]. These recent changes over time in the management of ACSs have not previously been assessed with regard to sex. The objective of the present study was therefore to assess sex differences in changes in the characteristics of ACSs, their management and the associated mortality between 2006 and 2016.

2. Methods

The study was performed within the framework of the French MONICA registry, as supplemented by two studies of medical care in 2006 and 2016. The population sample comprised men and women hospitalized for an ACS between January 1st and December 31st, 2006, or between October 1st, 2015, and March 31st, 2016 (referred to as “2016” throughout the manuscript, for simplicity’s sake). The patients were aged between 35 and 74 and resided in one of three distinct MONICA geographical areas, each of which has about one million inhabitants: the Lille urban area (northern France), the Bas-Rhin county (eastern France), and the Haute-Garonne county (south-western France). Only incident (i.e. first-ever) ACSs in patients with no history of acute or chronic CHD were analyzed in the present study.

Cases were identified in all the public- and private-sectors hospitals and emergency departments in each of the three geographical areas. Multiple sources (discharge letters, computerized lists covering the hospital discharge diagnosis, emergency department computer lists, death certificates, etc) were reviewed and cross-checked to ensure that

all relevant information had been included. The ACSs were documented on the basis of the clinical history and hospital records. Clinical diagnoses were obtained from medical records. Only patients with clinical diagnosis of ACS with one of the following denomination were included in the study: acute MI, acute coronary syndrome, unstable angina or other episodes of acute coronary insufficiency (symptoms of ischemia associated with ECG abnormalities and/or raised troponins and/or abnormal angiography findings). The medical records and the registry database were screened for a history of CHD, so that only incident ACSs were analyzed.

Data collection.

For each case, the registry investigators collected clinical, biochemical and electrocardiographic data from the medical records. The patient’s symptoms were characterized as typical (chest pain lasting more than 20 min or crescendo angina) or atypical. Major complications were defined as the occurrence of at least one of the following: resuscitated cardiac arrest, acute pulmonary oedema, and cardiogenic shock. For the purpose of the present analysis, patients were dichotomized according to the presence or absence of one of the clinical characteristics.

The value of the left ventricular ejection fraction (LVEF) was collected from the hospital records, regardless of the measurement method used. When several measurements were available, the most recent one was kept for the analysis. The LVEF was classified as normal (>50%), moderately impaired (35%–50%) or impaired (<35%). Electrocardiograms were graded as ST+ (the occurrence of a new Q-wave and/or occurrence of a new left bundle branch block (LBBB) or ST elevation), non-ST+ (for other characterized repolarization

Table 2
Age and clinical symptoms of women and men with ACS in France in 2006 vs. 2016.

	2006		adjusted p	2016		adjusted p
	Women	Men		Women	Men	
N	481 (24%)	1542 (76%)		301 (26%)	872 (74%)	
Age, mean (SD) *	62.0 (10.3)	57.6 (10.1)	<0.0001	60.4 (9.4)	59.0 (9.5)	0.02
Age, years, n (%) *						
35–44	26 (5%)	162 (11%)		17 (6%)	66 (8%)	
45–54	93 (19%)	410 (27%)		62 (21%)	195 (22%)	
55–64	118 (25%)	494 (32%)		105 (35%)	314 (36%)	
65–74	244 (51%)	476 (31%)	<0.0001	117 (39%)	297 (34%)	0.38
Atypical symptoms **	123 (29%)	286 (21%)	<0.01	59 (24%)	178 (24%)	0.52

SD: Standard Deviation.

Only the statistically significant interactions in Table 1 are stratified here.

* p adjusted for ACS type and center.

** p adjusted for age, ACS type and center.

abnormalities), or unclassifiable (the presence of a pacemaker, inter-ventricular block, complete or previous LBBB, Wolf-Parkinson-White syndrome, ventricular fibrillation). The plasma troponin concentration during hospitalization was classified as positive (at least twice the laboratory's upper normal limit), borderline (between 1 and 2 times the laboratory's upper normal limit), or normal (below the laboratory's upper normal limit). Next, the ACS type was defined as ST elevation and a positive troponin (STEMI), no ST-elevation and a positive troponin (NSTEMI), unstable angina (no ST elevation and a borderline or normal troponin level), or other (an unclassifiable ECG or missing ECG data (19%), missing troponin data (36%), missing data for both ECG and troponin levels (16%), or ST elevation and a borderline or normal troponin level (29%).

We collected data on pre-hospital medical care, reperfusion therapy, and treatment of the acute phase in hospital and at discharge. The time interval between symptom onset and the arrival of first aid (whether medical or not) at the scene of the event was recorded, as was the time between symptom onset and the arrival of the first medical responder. For the proportion of patients with revascularization planned after hospital discharge, only the number of patients suffering from CHD and alive at discharge was considered as the denominator. Survival 28 days and 12 months after the onset of the ACS was recorded. Vital status and the cause of death were checked (i) with the patient's general practitioner, (ii) in the city's register office and (3) in the MONICA registry database.

Statistical analyses.

Qualitative variables were quoted as the frequency (percentage). Quantitative variables were quoted as the mean \pm standard deviation. Logistic regression (or linear regression for quantitative variables) models adjusted for sex, age, ACS type and center were performed to compare the variables of interest according to the period. Interactions between sex and the change over time in care between 2006 and 2016 were explored by including the appropriate interaction term in the regression model. Cumulative time intervals were represented by bar charts, and trend curves were plotted. The 28-day and 12-month case fatality rates were calculated with the number of ACS patients who died within 28 days or within 12 months as the numerator and the total number of ACS patients as the denominator. The rates were compared in a chi-squared test. Survival curves were plotted according to the Kaplan-Meier method and compared in a log-rank test, when the latter's conditions for validity were met.

The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using R software (version 3.5) [21].

3. Results

We analyzed 2023 incident ACSs in 2006 and 1173 in 2016. The study population's clinical, biochemical and electrocardiographic characteristics are summarized in Table 1, by period. The proportion of men was three times higher than that of women during both time periods. There was no difference between the two periods with regard to the mean age at ACS occurrence (58.7 years in 2006 and 59.3 years in 2016; $p = 0.25$). However, the proportion of patients aged 55–64 increased from 30% in 2006 to 36% in 2016 ($p = 0.004$), and there was a significant interaction with sex. The proportion of patients with STEMI decreased (from 46% in 2006 to 44% in 2016), as did the proportion of patients with unstable angina (from 14% in 2006 to 7% in 2016). The proportion of patients with NSTEMI increased from 26% in 2006 to 39% in 2016 ($p < 0.0001$); there was no significant interaction with sex. The proportion of patients with cardiogenic shock and resuscitated cardiac arrest increased between 2006 and 2016 (from 6% to 9%, $p < 0.01$, and from 5% to 7%, $p < 0.01$, respectively).

The patients' sex-stratified age and clinical symptoms are shown in Table 2. The mean age at ACS occurrence decreased in women (from 62.0 in 2006 to 60.4 in 2016; $p = 0.06$) and increased in men (from 57.6 in 2006 to 59.0 in 2016; $p < 0.01$). The proportion of cases in women under 65 years of age increased by 12 percentage points (from 49% in 2006 to 61% in 2016) and so the proportion in women aged 65 or over declined (from 51% in 2006 to 39% in 2016; $p < 0.001$). In contrast, the proportion of cases in men under 55 years of age decreased by 7% from 2006 to 2016 ($p < 0.01$) and the proportion in men aged 65 or over therefore increased by 7%. The age distribution differed by sex in 2006 but not in 2016 ($p = 0.38$). Lastly, atypical symptoms were more frequent in women than in men in 2006 (29% vs. 21%, respectively; $p < 0.01$) but not in 2016 (24% for both women and men).

The results for first aid and pre-hospital medical care are summarized in supplementary Fig. 1 and Supplementary Table 1. In both periods, first aid arrived within an hour of symptom onset in a quarter of cases (Supplementary Fig. 1A). The two periods did not differ significantly with regard to the cumulative time interval before care provision (Supplementary Fig. 1B) between men and women (data not shown). The proportion of patients having received first aid from a general practitioner decreased from 28% in 2006 to 21% in 2016 (Supplementary Table 1). In contrast, the proportion of patients treated first in hospital increased from 28% in 2006 to 40% in 2016 ($p < 0.0001$). Thus, patients were more likely to be treated directly in hospital in 2016. The proportion of patients having been treated with thrombolysis fell by a factor of eight (from 15% in 2006 to 2% in 2016, $p < 0.001$), and the proportion of patients defibrillated by a pre-hospital emergency medical team almost doubled (from 7% in 2006 to 12% in 2016; $p < 0.01$).

Table 3
 Reperfusion therapy and treatments upon discharge from hospital in France in 2006 vs. 2016.

	2006			adjusted p**	2016		
	Women	Men			Women	Men	adjusted p**
Hospital stay, days, mean (SD)	8.61 (9)	7.97 (8)		0.45	6.33 (7)	6.23 (8)	0.79
Reperfusion therapy							
Fibrinolysis	20 (10%)	148 (20%)		0.01	2 (2%)	9 (2%)	7.5E-01
Angioplasty	261 (54%)	1084 (71%)		<0.0001	184 (61%)	693 (79%)	<0.0001
STEMI	141 (71%)	599 (82%)		<0.05	98 (80%)	358 (91%)	<0.01
NSTEMI	59 (47%)	255 (65%)		<0.01	67 (51%)	238 (72%)	<0.0001
UA	39 (44%)	101 (54%)		0.17	8 (44%)	41 (64%)	5.1E-01
Coronary bypass	12 (2%)	69 (4%)		0.01	8 (3%)	30 (3%)	0.34
STEMI	2 (1%)	21 (3%)		0.09	3 (3%)	5 (1%)	2.7E-01
NSTEMI	4 (3%)	28 (7%)		0.09	5 (4%)	18 (6%)	3.5E-01
UA	4 (5%)	17 (7%)		0.29	0 (0%)	3 (5%)	1.0E+00
All types of reperfusion	276 (60%)	1169 (79%)		<0.0001	193 (64%)	719 (82%)	<0.0001
STEMI	143 (73%)	634 (87%)		<0.001	102 (84%)	362 (92%)	<0.05
NSTEMI	63 (50%)	282 (72%)		<0.0001	72 (55%)	254 (77%)	<0.0001
UA	43 (48%)	115 (61%)		0.05	8 (44%)	43 (67%)	3.6E-01
Angioplasty on hospital discharge †	22 (5%)	92 (6%)		0.12	19 (7%)	108 (13%)	<0.01
Coronary bypass on hospital discharge †	8 (2%)	42 (3%)		0.04	10 (4%)	16 (2%)	0.25
Treatments on hospital discharge †							
Beta blockers	333 (76%)	1187 (84%)		<0.01	219 (80%)	687 (84%)	0.14
Platelet aggregation inhibitors	406 (92%)	1363 (96%)		<0.01	255 (93%)	794 (97%)	<0.01
Statins	364 (83%)	1279 (91%)		<0.0001	237 (86%)	754 (93%)	<0.01
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	281 (64%)	983 (70%)		0.10	177 (65%)	517 (64%)	0.62
Anticoagulants	57 (13%)	166 (12%)		0.70	41 (15%)	98 (12%)	0.46
Functional rehabilitation	113 (26%)	502 (36%)		<0.01	90 (33%)	344 (43%)	<0.01

** p adjusted for age, ACS type and center or adjusted for age and center when stratified by ACS type.

† As a percentage of the patients alive at discharge.

‡ As a percentage of STEMI patients.

Arrival at a hospital with extensive technical facilities increased by 5 percentage points between 2006 and 2016 (from 74% to 79%; $p < 0.001$) (Supplementary Table 1).

The results for reperfusion therapy and treatments are presented overall by period in supplementary Table 2, and by sex in Table 3. The mean length of hospital stay fell by two days (from 8 days in 2006 to 6 in 2016; $p < 0.0001$). The proportion of hospital thrombolysis fell dramatically from 18% in 2006 to 2% in 2016 ($p < 0.0001$) in STEMI patients; conversely, the proportion of patients receiving angioplasty increased from 67% in 2006 to 75% in 2016 ($p < 0.001$). Moreover, 22% of the patients did not receive revascularization therapy in 2016, vs. 26% in 2006, ($p < 0.05$). Men were more likely than women to receive revascularization therapy in 2006 (79% vs. 60%, respectively; $p < 0.0001$) and in 2016. This sex difference was independent of age, ACS type, and center.

Concerning the treatment at hospital discharge, prescriptions of angiotensin-converting enzyme inhibitors decreased (from 68% in 2006 to 64% in 2016; $p < 0.01$) and prescriptions of statins increased slightly (from 89% in 2006 to 91% in 2016; $p = 0.02$). We also noted a 6 percentage point increase in the proportion of patients to whom functional rehabilitation was prescribed (34% in 2006 vs. 40% in 2016; $p < 0.0001$); a sex difference in this variable was observed in 2006 and 2016. There were more prescriptions of platelet aggregation inhibitors, statins and functional rehabilitation in men than in women in 2006 and again in 2016 ($p < 0.01$). A sex difference in beta blocker prescriptions was observed in 2006 but no longer in 2016 ($p = 0.14$).

The two periods did not differ with regard to 28-day and 12-month survival (p in a log rank test = 0.4 and 0.2, respectively) (Fig. 1).

Case fatality rates after 28 days and 12 months did not change markedly between 2006 and 2016 overall or by sex or diagnostic category (Supplementary Table 3). At 28 days, these rates were three times higher in the north of France (11% in both 2006 and 2016) than in the

south-west of France (4% in 2006 and 5% in 2016). The 12-month case fatality rate was 11% in 2006 and 10% in 2016 ($p = 0.15$), and there were significant differences between the three areas.

4. Discussion

Between 2006 and 2016, the management of ACS improved generally in France. However, although there were no longer sex differences in the patients' age and clinical presentation, women were still less likely than men to receive revascularization therapy and secondary prevention in 2016. Furthermore, 12-month case fatality among either men or women did not decrease significantly over this period.

Clinical implications.

The proportion of men with an incident ACS remained three times higher than the proportion of women in both 2006 and 2016. However, the women were younger in 2016 than in 2006; conversely, the men were older. Thus, the age gap in ACS occurrence between men and women decreased substantially from 4.4 years in 2006 to 1.5 years in 2016. In the past decade, the prevalence of smoking has increased significantly among women aged 45 to 74 and even doubled among those aged 55 to 64 [22]; this might explain the rejuvenation of women with ACS. In line with this observation, atypical symptoms were no longer more frequent in women than in men [6]. Lastly, although the proportion of patients with NSTEMI increased and the one of UA decreased during the period, probably due to the introduction of ultra-sensitive troponin assays [23], these trends were not different between sex. Altogether these data indicate that over the period, the clinical characteristics of ACS tended to converge between men and women.

Our data highlighted a large decrease in the prescription of thrombolysis and an 8% increase in angioplasty, which is consistent with international guidelines [24–26]. In 2016, however, women were still less likely than men to receive revascularization therapy. These

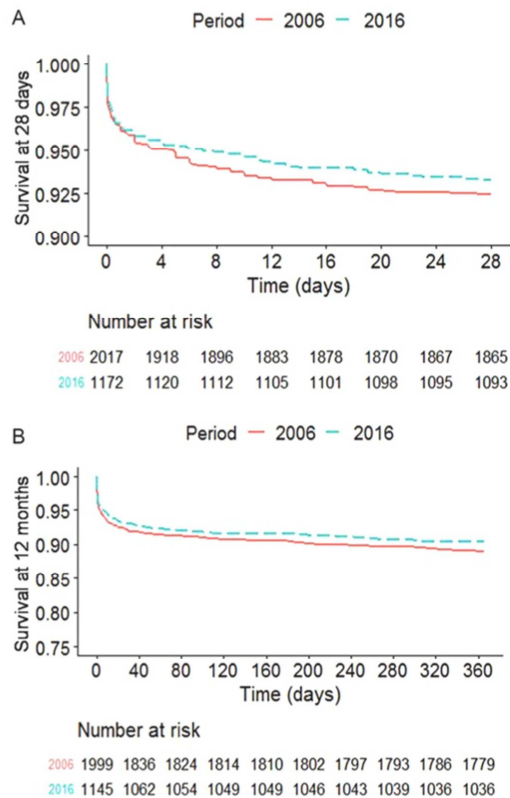


Fig. 1. 28-day and 12-month survival curves in 2006 and 2016.
 A. 28-day survival curves in 2006 and 2016.
 B. 12-month survival curves in 2006 and 2016.

differences persisted after adjustment for confounders, thus the lower reperfusion rates cannot be attributed to sex differences in age, symptoms, delay of medical attention, time interval to hospital, or ACS subtype. In contrast, women were less likely to have multiple injuries than men (33% in women vs. 47% in men; $p < 0.05$; data not shown); which might explain (at least in part) the sex differences in reperfusion therapy.

Although the prescription of secondary prevention measures at discharge increased between 2006 and 2016, prescriptions of platelet aggregation inhibitors, statins, and functional rehabilitation were less frequent in women than in men in 2016. These differences persisted after adjustment for age and the ACS type. Several studies have suggested that a higher haemorrhagic risk and the presence of relative contraindications could explain the difference in the prescription of platelet aggregation inhibitors [27,28]. Likewise, women have long been prescribed less aggressive lipid management than men [15,16] and are less likely than men to meet LDL-cholesterol targets [29]. The reasons for these differences have not yet been determined. Worldwide, cardiac rehabilitation services are under used by people in general and by women in particular. According to several reviews, a lack of standardized referral processes, socioeconomic status, and confounding factors of age contribute to this pattern [30]. However, France has universal healthcare and a clearly specified care pathway for ACS

suggesting that this is not a possible explanation and potential causes of these sex differences are still unknown.

The proportion of patients defibrillated by a pre-hospital emergency team increased over time for both men and women, as did resuscitated cardiac arrests; this might be due to better pre-hospital medical care at the scene of the ACS. This is consistent with other observations, showing that arrival at a hospital with extensive technical facilities increased over time [2,17–20]. Despite the improvements in ACS management (pre-hospital, reperfusion, secondary prevention, functional rehabilitation), the 28-day and 12-month lethality rates did not decrease over the study period, consistent with other reports. Likewise, there was no difference in case-fatality between men and women, which is in contrast with an earlier study [8]. Reconciliation of the clinical characteristics of ACS between men and women over time may explain the result in the present study as a previous study showed that sex differences in outcomes are largely age and ACS dependent [31].

Limitations and strengths.

Our study had some limitations. Firstly, the number of cases in 2016 was relatively low, which limited the study's statistical power and prevented us from stratifying the analysis of the change over time in care by diagnostic category. Secondly, the analyses were performed only on data from subjects aged 35–74, and so our results cannot be extrapolated to older age groups. Lastly, our data were collected in patients hospitalized for an incident ACS and residing in three geographical areas in France and cannot necessarily be to all patients with ACS in the country as a whole. The study also had a number of strengths. Firstly, the MONICA registries cover all public- and private-sector hospitals and all hospitalized patients in their respective areas - regardless of the hospital admission route. Secondly, the proportion of missing data on vital status was very low during the study period (with only 3 patients (0.09%) lost to follow-up at 28 days). Lastly, the use of a population-based registry in defined geographical areas enabled us to exhaustively assess events and precisely analyze changes over time in medical care.

5. Conclusion

Our results evidenced a general improvement over time in the management of ACS. However, the rate of decrease in the proportion of fatal ACS observed over the past few decades is now slowing. Despite the lack of a sex difference in clinical presentation, women with ACS are still less likely than men to receive revascularization and pharmacological therapies.

Acknowledgements

We thank the investigators at the three French MONICA centres for their valuable contributions to the careful collection and validation of the data, and the physicians and the cardiologists who helped with this process.

Funding

This work was funded by Santé Publique France, the Fédération Française de Cardiologie, INSERM, and the Institut Pasteur de Lille.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.040>.

References

- [1] P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, D.E. Casey, M.K. Chung, J.A. de Lemos, et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (2013) e78–e140.
- [2] E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla, Y. Cottin, M. Elbaz, P. Coste, et al., Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015, *Circulation* 136 (2017) 1908–1919.
- [3] Yeh RW, Selby JV. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *n engl j med* 2010; 11.
- [4] G.W. Reed, J.E. Rossi, C.P. Cannon, Acute myocardial infarction, *Lancet* 389 (2017) 197–210.
- [5] T. Simon, E. Puymirat, V. Lucke, N. Bouabdallaoui, T. Lognoné, N. Aissaoui, et al., L'infarctus du myocarde chez la femme. Caractéristiques spécifiques, prise en charge et pronostic. Données de FAST-MI 2010, *Ann. Cardiol. Angeiol.* 62 (2013) 221–226.
- [6] Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA*; 307. Epub ahead of print 22 February 2012. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.199>.
- [7] Vaccarino V, Frederick PD, Barron HV, Krumholz HM. Sex and Racial Differences in the Management of Acute Myocardial Infarction, 1994 Through 2002. *N. Engl. J. Med.* 2005; 12.
- [8] A. Gabet, N. Danchin, E. Puymirat, P. Tuppin, V. Olié, Early and late case fatality after hospitalization for acute coronary syndrome in France, 2010–2015, *Archives of Cardiovascular Diseases* 112 (2019) 754–764.
- [9] C. De Peretti, F. Chin, P. Tuppin, N. Danchin, Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008, *Bull. Epid. Heb.* (2012) 459–465.
- [10] J.G. Canto, Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain, *JAMA* 283 (2000) 3223.
- [11] J.G. Canto, Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality, *Arch. Intern. Med.* 167 (2007) 2405.
- [12] E. Piackova, B. Jäger, S. Farhan, G. Christ, W. Schreiber, F. Weidinger, et al., Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry, *Int. J. Cardiol.* 6 (2017).
- [13] S. Manzo-Silberman, F. Couturaud, S. Charpentier, V. Auffret, C. El Khoury, H. Le Breton, et al., Influence of gender on delays and early mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: insight from the first French Metaregistry, 2005–2012 patient-level pooled analysis, *Int. J. Cardiol.* 262 (2018) 1–8.
- [14] J.R. Langabeer, T.D. Henry, R. Fowler, T. Champagne-Langabeer, J. Kim, A. K. Jacobs, Sex-based Differences in discharge disposition and outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients within a regional network, *J. Women's Health* 27 (2018) 1001–1006.
- [15] Y. Hao, J. Liu, J. Liu, N. Yang, S.C. Smith, Y. Huo, et al., Sex Differences in in-hospital management and outcomes of patients with acute coronary syndrome: findings from the CCC project, *Circulation* 139 (2019) 1776–1785.
- [16] Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice: Patient and Provider Assessment of Lipid Management Registry. *Circ Cardiovascular Quality and Outcomes*; 12. Epub ahead of print August 2019. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562>.
- [17] E. Puymirat, Association of Changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction, *JAMA* 308 (2012) 998.
- [18] N. Aissaoui, E. Puymirat, X. Tabone, B. Charbonnier, F. Schiele, T. Lefevre, et al., Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide registries, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2535–2543.
- [19] E. Puymirat, D. Blanchard, M.-C. Perier, M. PlaDonataggio, M. Gilard, T. Lefevre, et al., Study design and baseline characteristics of the National Observational Study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology, *Am. J. Cardiol.* 112 (2013) 336–342.
- [20] E. Puymirat, G. Taldir, N. Aissaoui, G. Lemesle, L. Logris, T. Cuisset, et al., Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival, *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.* 5 (2012) 893–902.
- [21] R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. <https://www.r-project.org/>.
- [22] R. Guignard, F. Beck, J. Wilquin, R. Andler, V. Nguyen-Thanh, J.-B. Richard, et al., La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé, *Bull. Epidémiol. Heb.* 2015 (2014) 281–288.
- [23] M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, et al., 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J.* 37 (2016) 267–315.
- [24] H.R. Andersen, T.T. Nielsen, K. Rasmussen, L. Thuesen, H. Kelbaek, P. Thyssen, et al., A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 349 (2003) 733–742.
- [25] M. Busk, M. Maeng, K. Rasmussen, H. Kelbaek, P. Thyssen, U. Abildgaard, et al., The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up, *Eur. Heart J.* 29 (2007) 1259–1266.
- [26] E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003) 13–20.
- [27] M. Liakos, P.B. Parikh, Gender disparities in presentation, management, and outcomes of acute myocardial infarction, *Curr. Cardiol. Rep.* 20 (2018) 64.
- [28] V. Ruiz-Pizarro, C. Ferrera, J.C. Gómez-Polo, J. Palacios-Rubio, C. Rico-García Amado, A. Fernández-Ortiz, et al., Sex differences in treatment and prognosis of acute coronary syndrome with interventional management, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 20 (2019) 183–186.
- [29] J. Dallongeville, D. De Bacquer, J. Heidrich, G. De Backer, C. Prugger, K. Kotseva, et al., Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event, *Heart* 96 (2010) 1744–1749.
- [30] K.M. Daniels, R. Arena, C.J. Lavie, D.E. Forman, Cardiac rehabilitation for women across the lifespan, *Am. J. Med.* 125 (937) (2012) e1–e937.e7.
- [31] M. Alkhouli, F. Alqahtani, H. Jneid, M. Al Hajji, W. Boubas, A. Lerman, Age-stratified sex-related Differences in the incidence, management, and outcomes of acute myocardial infarction, *Mayo Clin. Proc.* 96 (2021) 332–341.

[4] Pelissier F, Guilbert O, Mouly D, Lecoffre C, Franchitto N. Dépistage du saturnisme chez les personnes mineures : exemple de la région Midi-Pyrénées de 2002 à 2013. *Toxicol Anal Clin.* 2015;27(2, Suppl):S62-3.

[5] L'inclusion sociale et professionnelle des Gens du voyage dans la filière du recyclage des métaux. Clermont-Ferrand: Association de Gestion du Schéma d'Accueil et d'Habitat des Gens du voyage du Puy-de-Dôme; 2018. 104 p. <http://www.agsgv63.com/wp-content/uploads/2018/07/AGSGV63-rapport-filii%C3%A8re-recyclage-m%C3%A9taux.pdf>

[6] Etchevers A, Bretin P, Lecoffre C, Bidondo ML, Le Strat Y, Gloennec P, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(4-5):528-37.

[7] Oleko A, Fillol C, Balicco A, Bidondo M, Gane J, Saoudi A, et al. Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint Maurice: Santé publique France; 2020. 53 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/impregnation-de-la-population-francaise-par-le-plomb.-programme-national-de-bio-surveillance-esteban-2014-2016>

[8] Haut Conseil de la santé publique. Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion. Paris: HCSP; 2014. 101 p. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=445>

[9] Torrents R, Glaizal M, Schmitt C, Simon N, de Haro L. L'activité de ferrailage en habitat précaire : une nouvelle source de saturnisme infantile en métropole. *Toxicol Anal Clin.* 2014;26(3):172-5.

Citer cet article

Brabant G, Etchevers A, Spanjers L, Coudret S, Comba M, Clarysse É, et al. Activités à risque d'exposition au plomb et saturnisme chez les enfants de familles de gens du voyage en Charente, 2017-2019. *Bull Épidémiol Hebd.* 2022;(14):240-7. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/14/2022_14_1.html

ARTICLE // Article

COMPARAISON DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU SYNDROME CORONAIRE AIGU EN 2006 ET 2016 EN FRANCE ET ANALYSE DE SON IMPACT SUR LA LÉTALITÉ À 1 AN

// COMPARISON OF PATIENT CARE AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME IN FRANCE IN 2006 AND 2016 AND ANALYSIS OF ITS IMPACT ON 1 YEAR LETHALITY

Victoria Gauthier¹, Michèle Montaye¹, Jean Ferrières^{2,3}, Samantha Huo Yung Kai^{3,4}, Katia Biasch⁵, Marie Moitry^{5,6}, Philippe Amouyel¹, Jean Dallongeville¹, Aline Meirhaeghe¹ (aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr)

¹ Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 – RID-AGE – Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Lille

² Département de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse

³ CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse

⁴ Département d'épidémiologie, CHU de Toulouse

⁵ Laboratoire d'épidémiologie et de Santé Publique, Université de Strasbourg

⁶ Département de santé publique, CHU de Strasbourg

Soumis le 09.02.2022 // Date of submission: 02.09.2022

Résumé // Abstract

Objectif – L'objectif du travail était de comparer la prise en charge thérapeutique des syndromes coronaires aigus (SCA) en 2016 par rapport à 2006 et d'estimer l'impact de cette évolution sur la létalité à 1 an par le calcul de la fraction préventive (FP).

Méthodes – L'enquête portait sur des patients pris en charge en 2006 et 2016 pour un SCA incident dans les trois régions surveillées par les registres français des SCA. La FP des traitements a été estimée.

Résultats – L'étude comprenait 2 023 patients en 2006 et 1 173 en 2016. À la phase aiguë, les taux d'angioplasties, de prescription d'antiagrégants de nouvelle génération et de statines ont augmenté en 10 ans. Après un épisode STEMI (*ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*), la FP des angioplasties avec pose de stent actif est passée de 10% à 59% (+49%), et celle des antiagrégants a progressé de 86% à 98% (+12%). Après un épisode NSTEMI (*Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*), la FP des angioplasties avec stent actif a progressé pendant la période de 19% à 45% (+26%), et celle des antiagrégants de 62% à 95% (+33%).

En sortie d'hospitalisation, les taux de prescription, déjà élevés en 2006, ont peu progressé, à l'exception de la rééducation fonctionnelle (+14% après un SCA STEMI). La FP des antiagrégants a augmenté de 57% à 78% en 2016 par rapport à 2006, après un SCA STEMI, en raison de leurs effets bénéfiques sur la létalité. La létalité à 1 an est restée stable, autour de 11%.

Conclusion – Les taux de prescriptions des principaux traitements ont augmenté en 2016 par rapport à 2006, sans bénéfice notable sur la létalité à 1 an.

Objective – The aim of the work was to compare the treatment of acute coronary syndromes (ACS) between 2006 and 2016 and to quantify the impact of this evolution on the 1 year lethality, by calculating the preventive fraction (PF).

Methods – The investigation focused on patients managed in 2006 and 2016 for an incident ACS in regions monitored by 3 French ACS registries. The PF of the treatments was estimated.

Results – The study included 2,023 patients in 2006 and 1,173 in 2016. At the acute phase, the rates of angioplasties, the prescription of new generation antiplatelet drugs and statins increased. After a STEMI event, the PF of angioplasties with an active stent increased from 10% to 59% (+49%) and the one of antiplatelet drugs increased from 86% to 98% (+12%). After a NSTEMI event, the PF of angioplasties with an active stent increased from 19% to 45% (+26%) and the one of antiplatelet drugs increased from 62% to 95% (+33%).

At discharge from hospitalization, prescription rates, already high in 2006, increased a little, with the exception of functional rehabilitation (+14% after a STEMI event). The PF of antiplatelet drugs increased from 57% to 78% after a STEMI event due to their beneficial effect on lethality. Lethality at 1 year remained stable at around 11%.

Conclusion – The recommended prescription rates increased when comparing 2016 and 2006, with no significant benefit on the 1-year lethality.

Mots-clés : Infarctus du myocarde, Syndrome coronaire aigu, Mortalité cardiovasculaire, Registre de morbi-mortalité, Prise en charge médicale

// **Keywords**: Myocardial infarction, Acute coronary syndrome, Cardiovascular mortality, Morbidity and mortality registry, Medical care

Introduction

Depuis le milieu des années 1960, la mortalité coronaire n'a cessé de décroître en France. Cette diminution s'explique par les progrès du dépistage et de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, l'amélioration des traitements à la phase aiguë du syndrome coronaire aigu (SCA) et le renforcement de la prévention secondaire après l'hospitalisation¹⁻⁴.

Durant ces deux dernières décennies, de nouvelles stratégies thérapeutiques susceptibles de modifier le pronostic de la maladie ont renforcé la panoplie des traitements du SCA (stents actifs, nouvelles classes d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants oraux...). Afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles stratégies thérapeutiques sur le pronostic des SCA, des données mises à jour de prise en charge sur un échantillon représentatif de la population française sont nécessaires. Pour proposer une lecture de ces données différente de ce qui est proposé habituellement dans la littérature scientifique, nous avons cherché à estimer cet impact par le calcul de la fraction préventive (FP)⁵. L'objectif de notre travail était de comparer la prise en charge thérapeutique des SCA en 2016 par rapport à 2006 et d'estimer l'impact de cette évolution sur la létalité à 1 an par la FP.

Méthodes

L'étude a porté sur les données des 3 registres français de morbi-mortalité des cardiopathies ischémiques (registres MONICA, *Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease*). Les cas concernaient les épisodes de SCA survenus chez les sujets âgés de 35 à 74 ans, domiciliés dans chacune des trois régions : communauté urbaine de Lille, département du Bas-Rhin et département de la Haute-Garonne.

Les cas ont été identifiés dans tous les hôpitaux publics et privés de chacune des trois zones géographiques. Plusieurs sources (lettres de sortie, listes informatisées couvrant le diagnostic de sortie de l'hôpital, listes informatisées des services d'urgence, certificats de décès, etc.) ont été examinées et recoupées pour s'assurer que toutes les informations pertinentes avaient été incluses. Les SCA ont été documentés à partir des antécédents cliniques et des dossiers hospitaliers. Seuls les patients ayant un diagnostic clinique de SCA ont été inclus dans l'étude avec l'une des dénominations suivantes : infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable ou autres épisodes d'insuffisance coronarienne aiguë (symptômes d'ischémie associés à des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou à une élévation des troponines et/ou à des résultats d'angiographie anormaux). Les dossiers médicaux et la base de données du registre ont été examinés pour rechercher des antécédents de coronaropathie. Une enquête spécifique sur la prise en charge à la phase aiguë et les prescriptions de sortie a été réalisée pour tous les patients hospitalisés entre janvier et décembre 2006 à Lille et à Strasbourg, ou entre décembre 2005 et novembre 2006 à Toulouse, ainsi qu'entre octobre 2015 et mars 2016 pour les trois centres de manière identique. Seuls les événements incidents ont été retenus pour cette étude. Un événement incident est défini par l'absence d'antécédents connus d'infarctus du myocarde, de cardiopathie ischémique, d'angioplastie ou de pontage coronaire chez le patient.

Les épisodes ischémiques étaient classés en 4 catégories selon les résultats de l'ECG et de la biologie :

- STEMI (*ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) : pour les sus-décalages du segment ST+ et troponines positives ;

- NSTEMI (*Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) : pour les non-ST+ et troponines positives ;
- angor instable : pour les non-ST+ et troponines non positives ;
- autre : pour les ST+ et troponines équivoques ou normales, ainsi que pour les combinaisons comportant des données électrocardiographiques ou biologiques manquantes ou inclassables.

Prise en charge

Pour chaque patient hospitalisé, l'enquête spécifique sur la prise en charge permettait de recueillir les actes médico-chirurgicaux de reperfusion (thrombolyse, angioplastie, pontage coronarien) et les traitements (bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) et anticoagulants) prescrits pendant l'hospitalisation, ainsi que les traitements prescrits sur l'ordonnance de sortie pour les patients vivants en sortie d'hospitalisation.

Les antiagrégants plaquettaires d'ancienne génération regroupaient l'aspirine, la ticlopidine, le clopidogrel, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa. Les antiagrégants plaquettaires de nouvelle génération regroupaient le ticagrélor et le prasugrel. Les anticoagulants d'ancienne génération regroupaient les AVK, l'héparine standard, l'héparine de bas poids moléculaire et l'hirudine. Les anticoagulants de nouvelle génération regroupaient le fondaparinux, l'Eliquis®, le Pradaxa® et le Xarelto®.

Survie

Le statut vital à 28 jours et à 1 an après la date des premiers symptômes a été recherché en recueillant l'information dans les lettres de sortie, les certificats de décès, la base du registre, également auprès des médecins traitants et des mairies de naissance. La létalité à 28 jours et à 1 an a été calculée en divisant le nombre de patients décédés à 28 jours et à 1 an par le nombre total de patients incidents hospitalisés.

Analyses statistiques

Les taux de prescription des traitements ont été comparés entre 2006 et 2016 par régression logistique. Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été comparées avec le test du Log-rank. L'association entre les traitements et la létalité a été évaluée par régression de Cox. L'ensemble de ces résultats a été stratifié selon la catégorie diagnostique de l'événement (STEMI/NSTEMI/Angor instable/Autre), en réponse à des stratégies de prise en charge différentes, et ajusté sur l'âge et le sexe, en lien avec plusieurs études montrant des caractéristiques et une prise en charge différentes selon l'âge et le sexe des patients^{6,7}. Les pratiques pouvant également différer d'un centre à l'autre ; les analyses ont également été ajustées sur le centre.

Enfin, la FP attribuable de chaque traitement a été estimée par la formule :

$$FP = F_t(1-HR)$$

où F_t est le taux de prescription du traitement t et HR est l'hazard ratio de la létalité associée au traitement.

La FP est une mesure d'impact correspondant à la proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement⁵. La FP a été estimée pour les traitements dont l'HR était <1. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R[®] (version 3.5)⁽¹⁾.

Résultats

Au total, 2 023 patients hospitalisés pour un SCA incident ont été enregistrés sur l'année 2006, et 1 173 sur une période de six mois en 2015-2016, dans les trois centres français (tableau 1). La proportion d'hommes était trois fois plus élevée que celle des femmes, sans évolution significative entre 2006 et 2016. La proportion de patients dans la tranche d'âge 55-64 ans a augmenté pendant la période ($p<0,01$), tout comme celle des NSTEMI qui est passée de 26% en 2006 à 39% en 2016. À l'inverse, la proportion d'angors instables a diminué de 14% en 2006 à 7% en 2016.

Survie

La létalité à 28 jours était de 8% (158/2023) en 2006 et 7% (80/1173) en 2016 ($p=0,3$) et la létalité à 1 an atteignait 11% (221/1993) en 2006 et 10% (109/1145) en 2016 ($p=0,15$). Les survies à 28 jours et à 1 an n'étaient pas statistiquement différentes en 2016 par rapport à 2006 (figures 1 et 2).

Évolution des taux de prescription

Le tableau 2 décrit les taux de prescription des traitements après un SCA, en 2006 et en 2016.

Phase aiguë

La proportion de thrombolyse a considérablement chuté de 18% en 2006 à 2% en 2016 ($p<0,0001$) chez les patients STEMI, et à l'inverse celle des angioplasties a augmenté de 79% à 89% en 2016 ($p<0,0001$) chez les patients STEMI, et de 61% à 66% en 2016 ($p<0,05$) chez les patients NSTEMI. La proportion moyenne d'angioplasties avec stents a augmenté de plus de 4% ($p<0,05$) après un SCA STEMI ou NSTEMI. Le pourcentage de stents actifs est passé de 20% à 77% ($p<0,0001$) pour les STEMI, et de 29% à 56% ($p<0,0001$) pour les NSTEMI pendant la période.

L'utilisation des bêtabloquants (environ 82%), des antiagrégants plaquettaires (environ 97%), des statines (environ 83%) et des IEC ou ARAII (environ 72%) est restée globalement stable pour

⁽¹⁾ R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>

Tableau 1

Caractéristiques des patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu en France en 2006 et 2016

	2006		2016		p*
	n=2 023		n=1 173		
Région					
Nord	650	(32%)	342	(29%)	0,14
Est	744	(37%)	426	(36%)	
Sud-Ouest	629	(31%)	405	(35%)	
Sexe					
Homme	1 542	(76%)	872	(74%)	0,25
Femme	481	(24%)	301	(26%)	
Âge					
35-44 ans	188	(9%)	83	(7%)	<0,01
45-54 ans	503	(25%)	257	(22%)	
55-64 ans	612	(30%)	419	(36%)	
65-74 ans	720	(36%)	414	(35%)	
Catégorie diagnostique					
NSTEMI	518	(26%)	460	(39%)	<0,0001
STEMI	932	(46%)	515	(44%)	
Angor instable	277	(14%)	82	(7%)	
Autre	296	(14%)	116	(10%)	

Les variables sont exprimées par n (%). * Ajusté sur région, sexe, âge et catégorie diagnostique, selon les variables.
STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ; NSTEMI : Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.

Figure 1

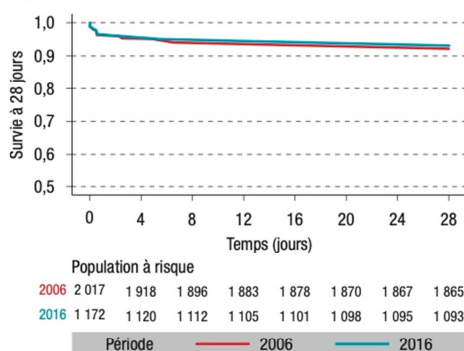
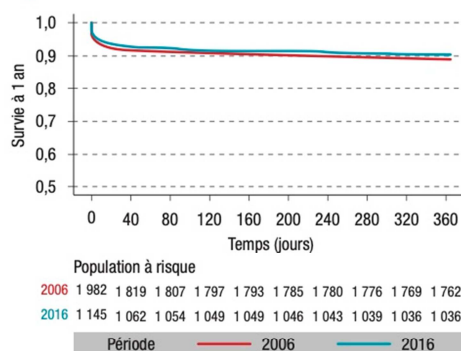
Courbes de survie à 28 jours après un syndrome coronaire aigu en France 2006-2016


Figure 2

Courbes de survie à 1 an après un syndrome coronaire aigu en France 2006-2016


tous les types de SCA. Cependant, en 2016, plus de la moitié des antiagrégants plaquettaires étaient des molécules de nouvelle génération pour les STEMI et NSTEMI. Ils étaient également prescrits dans 38% des cas d'angor instable. Enfin, la prescription d'anticoagulants (toutes générations confondues) a augmenté de plus de 5% sur la période ($p < 0,01$) après un épisode STEMI, NSTEMI ou d'angor instable ; les nouveaux anticoagulants étaient prescrits chez plus de 15% des patients en 2016.

La durée moyenne du séjour hospitalier est passée de 9 jours en 2006 à 7 jours en 2016 ($p < 0,0001$)

pour un SCA STEMI et de 8,5 à 6 jours ($p < 0,0001$) pour un SCA NSTEMI. La durée de séjour des angors instables a presque diminué de moitié en 2016 par rapport à 2006 ($p < 0,01$).

Prescriptions de sortie

Au total, 1 869 patients en 2006 et 1 099 en 2016 (sur six mois) ont survécu à l'épisode aigu et ont bénéficié d'une prescription à la sortie de l'hospitalisation. Les prescriptions des bêtabloquants (environ 82%), des antiagrégants plaquettaires (environ 95%), des statines (environ 90%) et d'IEC ou ARAI (environ 75%) sont

Tableau 2

Taux de prescription des traitements des SCA en France en 2006 et 2016

	STEMI				NSTEMI				Angor instable				Autre			
	N	2006	2016	p*	N	2006	2016	p*	N	2006	2016	p*	N	2006	2016	p*
Traitements phase aiguë																
Thérapie de reperfusion																
Thrombolyse	1 431	18%	2%	<0,0001									343	11%	1%	<0,05
Angioplastie	1 447	79%	89%	<0,0001	978	61%	66%	<0,05	359	51%	60%	0,21	407	52%	58%	0,37
– Angioplastie avec stent	1 445	76%	85%	<0,0001	977	60%	64%	<0,05	359	50%	60%	0,19	407	50%	56%	0,27
– Stents actifs	1 440	20%	77%	<0,0001	977	29%	56%	<0,0001	359	30%	54%	<0,0001	402	19%	50%	<0,0001
– Nombre de stents		1,5 ± 0,8	1%	0,15		1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,0	0,42		1,5 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,89		1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8	0,82
Traitements de référence																
Bêta-bloquants	1 417	86%	87%	0,46	947	82%	80%	0,27	348	78%	59%	0,01	326	76%	62%	<0,01
Antiagrégants plaquettaires	1 417	98%	99%	0,09	949	97%	99%	<0,05	350	96%	90%	<0,05	329	91%	84%	<0,05
– Ancienne génération		98%	18%			97%	42%			96%	52%			91%	49%	
– Nouvelle génération		0%	81%			0%	57%			0%	38%			0%	36%	
Statines	1 416	88%	91%	<0,05	948	81%	86%	0,12	350	79%	68%	0,37	326	69%	67%	0,39
IEC ou ARA II	1 416	81%	80%	0,86	943	71%	69%	0,20	347	58%	54%	0,88	354	62%	52%	<0,05
– IEC		77%	75%	0,56		63%	59%	0,05		47%	32%	<0,05		59%	39%	<0,0001
– ARA II		6%	7%	0,99		8%	11%	0,16		14%	22%	<0,05		5%	14%	<0,05
Traitements associés																
Anticoagulants	1 447	93%	98%	<0,0001	943	90%	95%	<0,01	346	82%	93%	<0,01	412	81%	78%	0,13
– Ancienne génération		93%	83%			90%	61%			82%	78%			81%	59%	
– Nouvelle génération		0%	15%			0%	35%			0%	15%			0%	19%	
Durée de séjour hospitalier (jours)		9,0 ± 9,0	6,8 ± 7,9	<0,0001		8,5 ± 8,2	6,3 ± 7,8	<0,0001		6,5 ± 5,4	3,8 ± 4,01	<0,01		6,3 ± 8,3	5,4 ± 6,6	0,21
Traitements de sortie																
Traitements de référence																
Bêta-bloquants	1 359	88%	90%	0,11	938	77%	81%	0,22	344	74%	58%	<0,01	300	81%	83%	0,68
Antiagrégants plaquettaires	1 359	97%	98%	0,20	940	93%	94%	0,27	344	95%	96%	0,52	301	97%	96%	0,66
– Ancienne génération		97%	22%			93%	46%			95%	66%			97%	56%	
– Nouvelle génération		0%	76%			0%	48%			0%	30%			0%	41%	
Statines	1 358	93%	95%	0,06	938	85%	89%	0,20	344	86%	84%	0,57	300	83%	91%	0,20
IEC ou ARA II	1 118	82%	83%	0,35	938	74%	68%	<0,05	344	59%	54%	0,38	300	75%	70%	0,28
– IEC		77%	78%	0,30		64%	56%	<0,01		47%	30%	<0,01		68%	51%	<0,01
– ARA II		6%	5%	0,27		10%	12%	0,22		14%	24%	<0,05		7%	20%	<0,01
Traitements associés																
Anticoagulants	1 359	12%	11%	0,51	940	14%	13%	0,91	344	12%	13%	0,95	300	9%	23%	<0,01
– Ancienne génération		12%	9%			14%	10%			12%	8%			9%	18%	
– Nouvelle génération		0%	2%			0%	3%			0%	5%			0%	5%	
Rééducation fonctionnelle	1 321	44%	58%	<0,0001	928	24%	31%	0,11	343	23%	6%	<0,05	294	31%	23%	<0,01

* Ajusté sur la région, le sexe et l'âge. Les associations significatives sont indiquées en gras. STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ; NSTEMI : Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion. ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. SCA : syndrome coronaire aigu.

restées stables pendant la période, et celle d'anticoagulants également (environ 12%).

Les taux de prescription de rééducation fonctionnelle ont augmenté de 44% à 58% ($p < 0,0001$) au cours de la période après un SCA STEMI.

Évolution du risque de décès à 1 an associé aux traitements

Le tableau 3 décrit le risque de décès à 1 an associé aux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation en 2006 et en 2016.

Phase aiguë

L'angioplastie était inversement associée à la létalité à 1 an, en 2006 (HR<0,39) et en 2016 (HR<0,41) pour les STEMI, NSTEMI et angor instables. Les bêtabloquants, les antiagrégants plaquettaire, les statines et les IEC ou ARAII étaient inversement associés au risque de décès à 1 an en 2006 et en 2016. Une amélioration notable du pronostic chez les sujets recevant un traitement antiagrégant plaquettaire peut être observé, passant d'un HR=0,12 en 2006 à HR=0,02 en 2016 après un

Tableau 3

Risque de décès à 1 an des traitements des SCA en France en 2006 et 2016

	STEMI				NSTEMI			
	2006		2016		2006		2016	
	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%
Traitements phase aiguë								
<i>Thérapie de reperfusion</i>								
Thrombolyse	0,53	[0,22-1,27]	0,93	[0,12-6,86]				
Angioplastie	0,39	[0,25-0,62]	0,31	[0,16-0,61]	0,23	[0,11-0,46]	0,21	[0,09-0,49]
– Angioplastie avec stent	0,35	[0,22-0,56]	0,27	[0,14-0,52]	0,23	[0,11-0,46]	0,24	[0,10-0,55]
– Stents actifs	0,49	[0,24-1,03]	0,24	[0,13-0,44]	0,36	[0,14-0,91]	0,20	[0,08-0,51]
<i>Traitements de référence</i>								
Bêta-bloquants	0,10	[0,06-0,17]	0,11	[0,06-0,21]	0,30	[0,15-0,61]	0,40	[0,18-0,88]
Antiagrégants plaquettaire	0,12	[0,05-0,28]	0,02	[0,01-0,06]	0,36	[0,11-1,21]	0,04	[0,01-0,13]
– Ancienne génération	0,12	[0,05-0,28]	0,05	[0,01-0,18]	0,36	[0,11-1,21]	0,06	[0,02-0,21]
– Nouvelle génération	–	–	0,01	[0,00-0,03]	–	–	0,02	[0,00-0,07]
Statines	0,11	[0,06-0,19]	0,11	[0,06-0,20]	0,16	[0,07-0,33]	0,31	[0,13-0,71]
IEC ou ARA II	0,20	[0,12-0,34]	0,11	[0,06-0,22]	0,30	[0,15-0,62]	0,42	[0,19-0,92]
– IEC	0,26	[0,16-0,44]	0,13	[0,06-0,26]	0,37	[0,19-0,74]	0,71	[0,32-1,54]
– ARA II	0,93	[0,37-2,34]	0,96	[0,29-3,15]	0,79	[0,24-2,59]	0,18	[0,02-1,31]
<i>Traitements associés</i>								
Anticoagulants	0,99	[0,36-2,25]	0,23	[0,08-0,66]	1,09	[0,33-3,64]	1,29	[0,17-9,57]
– Ancienne génération	0,99	[0,36-2,25]	0,25	[0,09-0,73]	1,09	[0,33-3,64]	1,61	[0,22-12,01]
– Nouvelle génération	–	–	0,07	[0,01-0,41]	–	–	0,54	[0,06-4,95]
Durée de séjour hospitalier	1,01	[0,99-1,03]	1,03	[1,00-1,06]	1,02	[0,99-1,05]	1,03	[1,01-1,05]
<i>Traitements de sortie</i>								
<i>Traitements de référence</i>								
Bêta-bloquants	0,41	[0,17-1,01]	0,51	[0,11-2,43]	0,47	[0,20-1,11]	0,5	[0,16-1,77]
Antiagrégants plaquettaire	0,42	[0,10-1,80]	0,20	[0,02-1,75]	1,08	[0,25-4,67]	0,3	[0,06-1,48]
– Ancienne génération	0,42	[0,10-1,80]	0,50	[0,06-4,48]	1,08	[0,25-4,67]	0,5	[0,11-2,42]
– Nouvelle génération	–	–	0,08	[0,01-0,81]	–	–	NC	NC
Statines	0,37	[0,13-1,02]	0,55	[0,07-4,48]	0,28	[0,11-0,69]	0,4	[0,12-1,34]
IEC ou ARA II	0,56	[0,23-1,34]	0,87	[0,18-4,21]	0,88	[0,31-2,49]	0,4	[0,15-1,33]
– IEC	0,56	[0,25-1,27]	0,72	[0,18-2,89]	0,82	[0,34-1,98]	0,7	[0,24-2,23]
– ARA II	2,50	[0,84-7,45]	1,75	[0,21-14,15]	1,14	[0,34-3,87]	0,3	[0,04-2,65]
<i>Traitements associés</i>								
Anticoagulants	5,98	[2,73-13,09]	3,03	[0,76-12,13]	2,88	[1,20-6,93]	0,7	[0,14-3,07]
– Ancienne génération	5,98	[2,73-13,09]	3,80	[0,96-15,37]	2,88	[1,20-6,93]	0,8	[0,18-3,85]
– Nouvelle génération	–	–	NC	NC	–	–	NC	NC
Rééducation fonctionnelle	0,12	[0,03-0,53]	0,56	[0,15-2,09]	0,17	[0,02-1,36]	NC	NC



Tableau 3 (Suite)

	Angor instable				Autre			
	2006		2016		2006		2016	
	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%
Traitements phase aiguë								
Thérapie de reperfusion								
Thrombolyse					1,27	[0,42-3,81]		NC
Angioplastie	0,15	[0,03-0,65]		NC	0,15	[0,08-0,28]	0,41	[0,20-0,85]
– Angioplastie avec stent	0,15	[0,03-0,66]		NC	0,16	[0,08-0,29]	0,45	[0,22-0,93]
– Stents actifs	0,02	[0,02-1,16]		NC	0,10	[0,03-0,43]	0,36	[0,17-0,76]
Traitements de référence								
Béta-bloquants	0,36	[0,10-1,28]	0,53	[0,03-9,31]	0,16	[0,07-0,34]	0,11	[0,05-0,26]
Antiagrégants plaquettaires	0,05	[0,01-0,19]		NC	0,04	[0,02-0,10]	0,05	[0,02-0,13]
– Ancienne génération	0,05	[0,01-0,19]		NC	0,04	[0,02-0,10]	0,08	[0,03-0,19]
– Nouvelle génération	–	–		NC	–	–	0,01	[0,01-0,07]
Statines	0,11	[0,03-0,42]		NC	0,27	[0,13-0,60]	0,05	[0,02-0,13]
IEC ou ARA II	1,22	[0,31-4,80]		NC	0,40	[0,19-0,86]	0,15	[0,06-0,37]
– IEC	1,17	[0,32-4,30]		NC	0,35	[0,16-0,76]	0,19	[0,07-0,51]
– ARA II	1,62	[0,32-8,07]		NC	1,20	[0,28-5,16]	0,31	[0,07-1,35]
Traitements associés								
Anticoagulants	2,03	[0,27-15,48]		NC	1,99	[0,95-4,22]	0,21	[0,10-0,42]
– Ancienne génération	2,03	[0,27-15,48]		NC	1,99	[0,95-4,22]	0,27	[0,13-0,54]
– Nouvelle génération	–	–		NC	–	–	0,04	[0,00-0,29]
Durée de séjour hospitalier	1,01	[0,93-1,10]		NC	0,79	[0,73-0,86]	0,90	[0,83-0,94]
Traitements de sortie								
Traitements de référence								
Béta-bloquants	1,67	[0,19-14,37]		NC	0,54	[0,16-1,81]		NC
Antiagrégants plaquettaires	0,35	[0,04-3,34]		NC		NC	0,03	[0,00-0,28]
– Ancienne génération	0,35	[0,04-3,34]		NC		NC		NC
– Nouvelle génération	–	–		NC	–	–		NC
Statines	0,36	[0,06-2,02]		NC	0,82	[0,21-3,23]		NC
IEC ou ARA II	2,81	[0,33-24,31]		NC	1,67	[0,36-7,68]	1,46	[0,16-13,33]
– IEC	4,18	[0,47-36,71]		NC	0,75	[0,24-2,34]	0,60	[0,09-3,93]
– ARA II	1,78	[0,19-17,0]		NC	3,03	[0,81-11,27]		NC
Traitements associés								
Anticoagulants	1,20	[0,14-10,53]		NC	1,45	[0,32-6,67]		NC
– Ancienne génération	1,20	[0,14-10,53]		NC	1,45	[0,32-6,67]		NC
– Nouvelle génération	–	–		NC	–	–		NC
Rééducation fonctionnelle	0,99	[0,09-10,66]		NC	1,18	[0,35-4,02]	0,91	[0,09-9,36]

Ajusté sur la région, le sexe et l'âge. Les associations significatives sont indiquées en gras. STEMI : *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* ; NSTEMI : *Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; HR : hazard ratio par rapport aux patients non traités. NC : non calculable en raison d'effectifs trop petits ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

STEMI et passant d'un HR=0,36 en 2006 à HR=0,04 en 2016 après un NSTEMI. Chez les patients recevant un anticoagulant le risque de décès est passé de 0,99 en 2006 à 0,23 en 2016 pour les STEMI.

Prescriptions de sortie

Globalement les traitements de référence étaient inversement associés à la létalité à 1 an en 2006 et en 2016, sans évolution statistiquement notable du risque pendant la période. Les prescriptions de

rééducation fonctionnelle restaient associées à un meilleur pronostic en 2006 (HR=0,12) comme en 2016 (HR=0,56) pour les STEMI.

Proportion de décès évités dans la population pour chaque traitement

Le tableau 4 rapporte les fractions préventives associées aux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation, en 2006 et en 2016, après un événement STEMI ou NSTEMI.

Tableau 4

Fractions préventives des traitements des SCA en France en 2006 et 2016

	STEMI			NSTEMI		
	2006	2016	Δ FP	2006	2016	Δ FP
Traitements phase aiguë						
Thérapie de reperfusion						
Thrombolyse	9%	0%	-9%			
Angioplastie	48%	61%	13%	47%	52%	5%
– Angioplastie avec stent	49%	62%	13%	46%	49%	3%
– Stents actifs	10%	59%	49%	19%	45%	26%
Traitements de référence						
Bêta-bloquants	78%	78%	0%	57%	48%	-9%
Antiagrégants plaquettaires	86%	98%	12%	62%	95%	33%
– Ancienne génération	86%	17%	-69%	62%	39%	-23%
– Nouvelle génération	–	80%	–	–	56%	–
Statines	78%	81%	3%	68%	59%	-9%
IEC ou ARA II	64%	71%	7%	49%	40%	-9%
– IEC	57%	65%	8%	40%	17%	-23%
– ARA II	0%	0%	0%	2%	9%	–
Traitements associés						
Anticoagulants	1%	75%	74%	–	–	–
Traitements de sortie						
Traitements de référence						
Bêta-bloquants	51%	44%	-7%	41%	38%	-3%
Antiagrégants plaquettaires	57%	78%	21%	–	66%	–
– Ancienne génération	57%	11%	-46%	–	23%	–
– Nouvelle génération	0%	70%	70%	–	–	–
Statines	59%	43%	-16%	62%	53%	-9%
IEC ou ARA II	36%	11%	-25%	9%	38%	29%
– IEC	34%	22%	-12%	12%	15%	3%
– ARA II	–	–	–	–	8%	–
Rééducation fonctionnelle	39%	26%	-13%	20%	–	–

STEMI : ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ; NSTEMI : Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Δ FP : évolution de la fraction préventive.

Phase aiguë

À la phase aiguë, la FP des traitements de référence variait entre 0% et 86% en 2006, et entre 0% et 98% en 2016. Après un épisode STEMI, pendant la période, la FP des angioplasties avec stent actif a progressé de 10% à 59% (+49%), celle des antiagrégants de 86% à 98% (+12%), et celle des IEC ou ARA II de 64% à 71% (+7%). Après un épisode NSTEMI, la FP des angioplasties avec stent actif a progressé pendant la période de 19% à 45% (+26%), et celle des antiagrégants de 62% à 95% (+33%).

Prescriptions de sortie

La FP des traitements était comprise entre 9% et 62% en 2006, et entre 8% et 78% en 2016. La FP des antiagrégants a augmenté de 57% à 78% (+21%) en 2016 par rapport à 2006 après un SCA STEMI.

Discussion

En 2006, les taux de prescription des principaux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation des SCA étaient déjà élevés. En 2016 par rapport à 2006, ces taux ont faiblement progressé, laissant assez peu de patients sans prise en charge optimale. Les taux de létalité sont restés inchangés, autour de 8% pour la létalité à 28 jours et 11% pour la létalité à 1 an.

Au cours de la période, la proportion des SCA incidents est restée trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes⁸, la proportion de cas dans la tranche d'âge 55-64 ans a augmenté et la proportion des NSTEMI a augmenté en 2016 au détriment des angors instables. L'utilisation croissante des troponines ultrasensibles, dont la sensibilité est 10 fois supérieure aux troponines plus anciennes, explique probablement l'augmentation de la prévalence des SCA à troponines positives.

Ces observations sont en accord avec les résultats des observatoires FAST-MI et USIC, et avec les données des bases médico-économiques françaises^{4,9,10}, et valident leurs interprétations sur un échantillon représentatif de population.

En 2016, par rapport à 2006, la proportion de thrombolyse après un STEMI était diminuée (-16%) et celle des angioplasties était augmentée (+10%), avec notamment une augmentation considérable de poses de stents actifs. Ces tendances reflètent l'évolution des pratiques en accord avec les résultats des essais thérapeutiques¹¹⁻¹³ qui ont démontré une meilleure reperfusion après une angioplastie primaire qu'après une thrombolyse. Des analyses complémentaires ont montré que les premiers secours étaient arrivés dans l'heure suivant l'apparition des symptômes pour un quart des cas après un événement STEMI ou NSTEMI en 2006 et en 2016¹³. Les deux périodes ne différaient pas significativement en ce qui concerne le délai d'arrivée des premiers secours, ou d'arrivée dans le premier service d'accueil et donc de mise en place d'une stratégie de reperfusion. La diminution des thrombolyse en 2016 peut aussi être mise en parallèle à l'augmentation de l'incidence des événements NSTEMI.

Globalement, les taux des prescriptions des principaux traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation étaient similaires en 2006 et 2016. La couverture par les antiagrégants plaquettaires restait très élevée, de l'ordre de 97%, avec cependant l'émergence des antiagrégants de nouvelle génération qui représentaient plus de 36% des prescriptions en 2016¹⁵. Les taux de prescriptions des IEC ont sensiblement diminué, partiellement compensés par une augmentation des ARAII^{16,17}. La prescription des nouveaux anticoagulants a connu un essor important, ces molécules contribuant à près de 15% des prescriptions de la phase aiguë en 2016. Enfin, pendant la période, la durée d'hospitalisation a globalement diminué de 2 jours. La prescription des séjours en réadaptation fonctionnelle a, quant à elle, augmenté de +6%, en relation possible avec l'augmentation de l'offre de soin pendant la période.

En dépit de l'évolution favorable des taux de prescription, la létalité à 28 jours et 1 an est restée stable en 2006 et 2016. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette stabilisation. D'abord, les taux de prescriptions des traitements recommandés étaient déjà élevés en 2006 et la marge de progression pour la couverture thérapeutique était très limitée, ce qui rend difficile la mise en évidence d'éventuels bénéfices supplémentaires. Enfin, l'amélioration de la prise en charge extrahospitalière des SCA s'est traduite par l'augmentation des admissions de patients au pronostic vital altéré, tel que les arrêts cardiaques réanimés (+3%, $p < 0,001$, pendant la période).

La FP d'un traitement est fonction de son taux de prescription et du bénéfice/risque associée à ce

traitement. À la phase aiguë, après un épisode STEMI ou NSTEMI, la FP de l'angioplastie était supérieure à 47% en 2006, et celle des traitements de référence était comprise entre 49% pour les IEC ou ARAII, et 86% pour les antiagrégants plaquettaires, en raison notamment des taux élevés de prescription dans la population. En 2016 par rapport à 2006, les FP de ces traitements ont augmenté de quelques pourcents, principalement en relation avec l'amélioration modeste du pronostic, à l'exception de la FP des stents actifs qui s'est améliorée de +49% après un STEMI et de +26% après un NSTEMI, en raison de l'augmentation de leurs taux de prescription. En sortie d'hospitalisation, la FP des traitements de référence était comprise entre 8% et 78%. L'amélioration du risque associé aux antiagrégants plaquettaires, et à un moindre degré aux IEC en 2016 par rapport à 2006, explique la progression des FP pendant la période. Dans cette étude en population, l'amélioration du pronostic d'un traitement reflète à la fois l'évolution de l'efficacité des molécules (c'est-à-dire nouvelles molécules), mais aussi celle du périmètre de prescription (c'est-à-dire moins de complications iatrogènes) ou de l'observance. Typiquement, le sur-risque observé chez les patients recevant un anticoagulant en 2006 diminue en 2016, en raison probablement de l'introduction des nouvelles générations et d'une meilleure prise en charge des fibrillations atriales. Enfin, nos résultats montrent que la rééducation fonctionnelle pourrait expliquer près d'un quart des décès évités après un SCA STEMI, en lien avec des travaux précédents confirmant le bénéfice de la rééducation cardiaque fonctionnelle dans la maladie coronaire¹⁸⁻²¹.

Ce travail présente certaines limites. Le nombre de cas en 2016 était relativement faible, limitant la puissance statistique de l'analyse pour l'étude de la prise en charge en fonction du type de SCA. L'absence de données sur les facteurs de risque cardiovasculaire en 2006 a empêché l'étude de leur impact sur les tendances observées. L'analyse portait sur des sujets âgés de 35 à 74 ans ne permettant pas d'extrapoler les conclusions pour les sujets plus âgés. La somme des FP de chaque molécule était très largement supérieure à 100%, ce qui s'explique par la co-prescription de nombreux traitements. Ainsi les FP rapportées dans ce travail ne reflètent pas l'effet indépendant de la molécule. Une façon de résoudre ce problème serait d'estimer le risque à partir d'une analyse multivariée. Mais, en raison de la colinéarité des prescriptions et des taux très élevés de prescription de certaines molécules cette analyse n'était pas pertinente. À l'inverse, l'étude présentait des points forts. Les registres MONICA couvrent tous les hôpitaux publics et privés et tous les patients pris en charge par le système de soin (comprenant les services d'urgence pré-hospitaliers), quel que soit le mode d'admission. Le diagnostic est précis et le statut vital est parfaitement renseigné avec seulement 0,09% de perdus de vue à 28 jours ($n=3$). Enfin, l'utilisation d'un registre de population dans

des zones géographiques définies permet d'évaluer les événements de manière exhaustive et d'analyser avec précision l'évolution des soins médicaux par des enquêtes spécifiques.

En conclusion, ce travail a permis de montrer une progression modeste de la prise en charge du SCA dans un échantillon représentatif de la population française, principalement à la phase aiguë de la maladie. Cependant, les taux de prescriptions étant déjà très élevés en 2006, les bénéfices possibles de cette progression sur la létalité sont difficiles à percevoir. La létalité est similaire en 2006 et 2016. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier les enquêteurs pour leur précieuse contribution à la collecte et à la validation des données, les médecins et les cardiologues qui ont contribué à ce processus.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Financements

Ces travaux ont été financés par Santé publique France, la Fédération française de cardiologie, l'Inserm et l'Institut Pasteur de Lille.

Références

- [1] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78-e140.
- [2] Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, *et al.* Acute myocardial infarction: Changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136(20):1908-19.
- [3] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, GoAS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155-65.
- [4] Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, *et al.* Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-Elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012;308(10):998-1006.
- [5] Ollivier L, Michel R, Spiegel A, Boutin JP. Les mesures d'impact en épidémiologie. *Med Trop.* 2004;64(1):71-4.
- [6] Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, *et al.* Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: Myth vs reality. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2405-13.
- [7] Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, *et al.* Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012;307(8):813-22.
- [8] Montaye M, Bingham A, Arveiler D, Ruidavets JB, Ducimetière P, Haas B, *et al.* Interregional differences in the clinical, biological and electrical characteristics of first acute coronary events in France: Results from the MONICA registries. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):275-82.
- [9] Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. *Bull Épidémiol Hebd.* 2016;(7-8):100-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_1.html
- [10] Guignard R, Beck F, Wilquin J, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, *et al.* La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014. *Bull Épidémiol Hebd.* 2015; 17-18:281-88. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/article/la-consommation-de-tabac-en-france-et-son-evolution-re-sultats-du-barometre-sante-2014>
- [11] Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, *et al.* A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(8):733-42.
- [12] Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, *et al.* The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): Outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2007;29(10):1259-66.
- [13] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13-20.
- [14] Gauthier V, Montaye M, Ferrières J, Huo Yung Kai S, Biasch K, Moitry M, *et al.* Sex differences in time trends in acute coronary syndrome management and in 12-month lethality: Data from the French MONICA registries. *Int J Cardiol.* 2022;361:103-8.
- [15] Ducrocq G, Steg PG. Quelle place pour les nouveaux anti-agrégants plaquettaires dans la stratégie thérapeutique ? *Arch Cardiovasc Dis Supplements.* 2012;4(3):195-9.
- [16] Haute Autorité de santé. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ? Saint-Denis: HAS; 2008. 4 p. http://www.pupperm.com/Documents/HAS_fiche_bon_usage_iec_sartans_011008.pdf
- [17] Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, *et al.* Systematic Review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):16-29.
- [18] De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S, *et al.* Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Épidémiol Hebd.* 2014;(5):84-92. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/5/2014_5_1.html
- [19] Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J.* 1993;14(6):831-35.
- [20] Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
- [21] Martin C, Trombert-Pavot B, Vercherin P, Rodrigues JM. Les prises en charge hospitalières de référence des affections cardiovasculaires. *Santé Publique.* 2007;19(3):193-202.

Citer cet article

Gauthier V, Montaye M, Ferrières J, Huo Yung Kai S, Biasch K, Moitry M, *et al.* Comparaison de la prise en charge thérapeutique du syndrome coronaire aigu en 2006 et 2016 en France et analyse de son impact sur la létalité à 1 an. *Bull Épidémiol Hebd.* 2022;(14):247-56. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/14/2022_14_2.html





3. AXE 3 OBJECTIF 1 : CARACTERISATION DES RECIDIVES APRES LA SURVENUE D'UN SCA - RISQUE DE PREMIERE RECIDIVE APRES UN SCA INCIDENT

Dans cette troisième partie, nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient survécu à un SCA pour étudier leur risque de récidive. Pour répondre à cet objectif, tous les épisodes de cardiopathies ischémiques, survenus chez les femmes et les hommes âgés de 35 à 74 ans, domiciliés dans chacune des 3 régions françaises surveillées par les registres, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 Décembre 2016 ont été inclus puis suivis jusqu'au 31 décembre 2017. Le chaînage des événements des registres français de SCA nous a ainsi permis d'étudier le risque de survenue d'une récidive après un SCA en fonction du sexe et les facteurs associés à cette récidive.

3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE A PARTIR DES REGISTRES FRANÇAIS DES SCA

Pour répondre à cet objectif, nos analyses se sont basées sur 20 594 événements incidents enregistrés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2016. Parmi eux, 4 821 (23 %) sont décédés au cours de cet épisode. Un total de 15 739 (76 %) survivants à un premier SCA ont été inclus. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 17.

Parmi les 15 739 patients, 3 667 (23 %) étaient des femmes (sexe ratio H/F : 3). L'âge moyen au premier SCA était de 58,2 ans. Des symptômes atypiques étaient observés chez 4 426 patients (28 %) et 1 269 patients (8 %) présentaient des complications (réanimations cardio pulmonaires, œdème aigu du poumon, choc cardiogénique). La proportion de STEMI était de 45 %, la proportion de NSTEMI était de 38 %. La FEVG était normale chez 7 403 patients (47 %), modérément altérée chez 1 881 patients (12 %) et altérée chez 420 patients (3 %). Enfin, 12 202 patients ont reçu une angioplastie lors de leur hospitalisation (78 %) et 556 ont reçu un pontage coronarien (4 %). À la sortie, une angioplastie était programmée pour 1 435 patients (9 %) et un pontage coronarien était prescrit pour 428 patients (3 %).

3.2. RISQUE DE SURVENUE DE LA PREMIERE RECIDIVE DE SCA

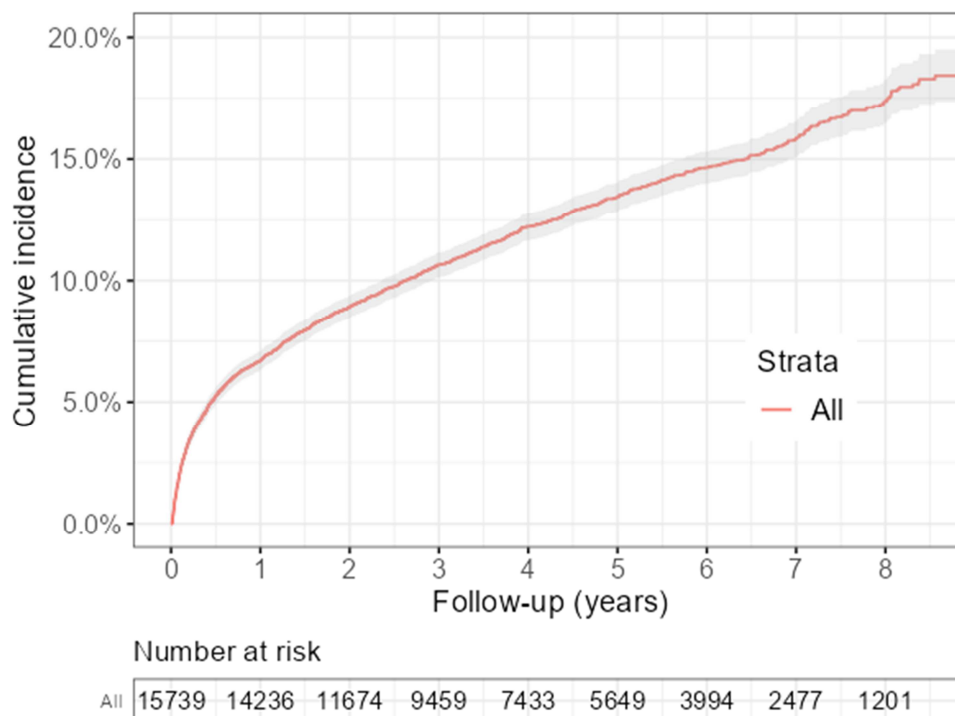
L'étude comptait un total de 63 777 patients-années suivis, une durée médiane [espace inter-quartile] de suivi de 3,8 [1,6-6,0] ans et une durée de suivi maximale de 9 ans. Au total, 1 963 récidives de SCA se sont produites : 1 625 (82,8 %) n'étaient pas fatales et 338 (17,2 %) étaient fatales. Globalement, le délai médian jusqu'à la première récidive était de 0,8 an [0,2-2,5 ans]. Pour l'ensemble de la population, l'incidence cumulée de récidive était de 6,7 % [6,3-7,1 %] la première

année, puis se stabilisait autour de 1,5 % par an, donnant 13,4 % [12,8-14,0 %] et 18,4 % [17,4-19,5 %], à 5 et 9 ans respectivement (figure 23).

Tableau 17 : Caractéristiques de la population après un premier SCA, Registre français des SCA 2009-2017

	Population d'étude (n=15 739)	
Sexe, n(%)		
Hommes	12 072	(76,7)
Femmes	3 667	(23,3)
Age, moyenne (ET)	58,23	(9,6)
Age, n(%)		
35-54 ans	5 966	(37,9)
55-64 ans	5 395	(34,3)
65-74 ans	4 378	(27,8)
Centre, n(%)		
Nord	4 602	(29,2)
Est	5 824	(37,0)
Sud-ouest	5 313	(33,8)
Symptômes n(%)		
Typiques	11 067	(70,3)
Non typiques	4 426	(28,1)
Absence de douleur	147	(0,9)
Donnée manquante	99	(0,6)
Complication majeure		
oui	1 269	(8,0)
non	14 398	(91,5)
Donnée manquante	72	(0,5)
- Réanimation cardio-pulmonaire, n(%)	620	(3,9)
- Œdème aigu du poumon, n(%)	516	(3,3)
- Choc cardiogénique, n(%)	392	(2,5)
Type de SCAe, n(%)		
STEMI	7 117	(45,2)
NSTEMI	6 023	(38,3)
Angor instable	1 445	(9,2)
Autre ou donnée manquante	1 154	(7,3)
Fraction ventriculaire gauche, n(%)		
<35%	420	(2,7)
35-50%	1 881	(11,9)
>50%	7 403	(47,0)
Donnée manquante	6 040	(38,4)
Angioplastie, n(%)		
oui	12 202	(77,5)
Non	3 533	(22,5)
Donnée manquante	4	(0)
Pontage coronaire		
oui	556	(3,5)
non	15 179	(96,5)
Donnée manquante	4	(0)
Angioplastie programmée, n(%)		
oui	1 435	(9,1)
non	14 116	(89,7)
Donnée manquante	188	(1,2)
Pontage coronarien programmé, n(%)		
oui	428	(2,7)
non	15 257	(96,9)
Donnée manquante	54	(0,4)

Figure 23 : Incidence cumulée des récides de SCA, Registres français des SCA 2009-2017



Le risque de récide ne différait pas significativement entre les hommes et les femmes (figure 24) mais il y avait une différence significative entre le délai de première récide selon le sexe, avec 0,9 ans [0,2-2,7 ans] pour les hommes et 0,6 ans [0,2-2,0 ans] pour les femmes ($p < 0,01$) (Figure 25). Les incidences cumulées de récide de SCA à 9 ans étaient de 18,5 % [16,9-19,9 %] pour les évènements STEMI, de 17,8 % [16,0-19,5 %] pour les NSTEMI et de 17,2 % [13,9-20,4 %] pour les angors instables (Figure 25).

Figure 24 : Incidence cumulée des récidi­ves selon le sexe, Registres français des SCA 2009-2017

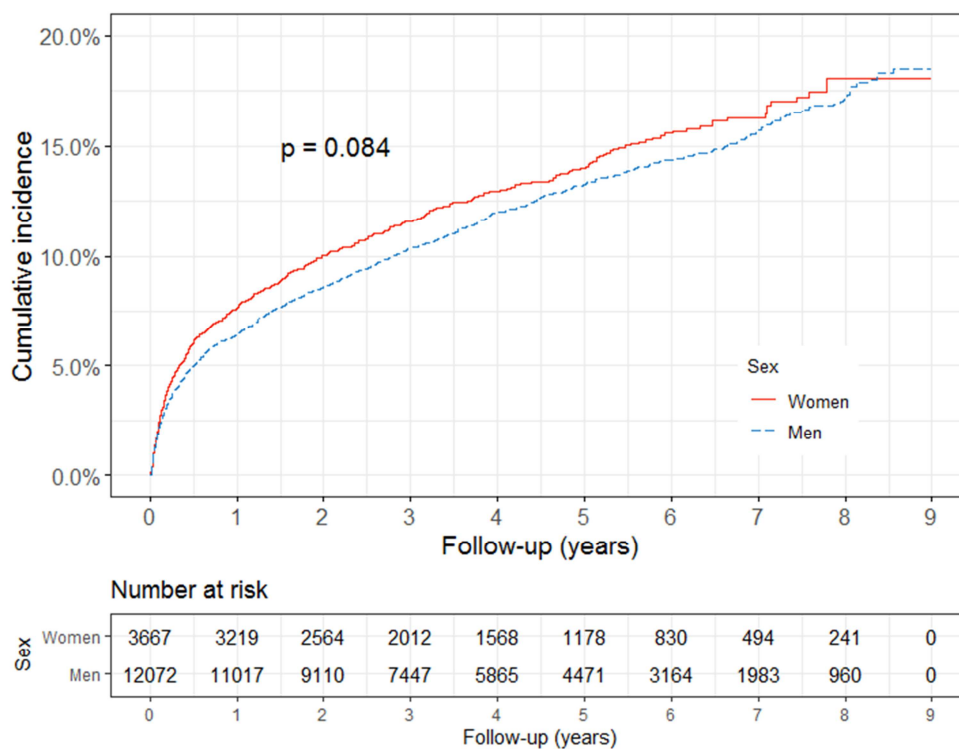


Figure 25 : Délai entre l'évènement incident et la première récidi­ve selon le sexe, Registres français des SCA 2009-2017

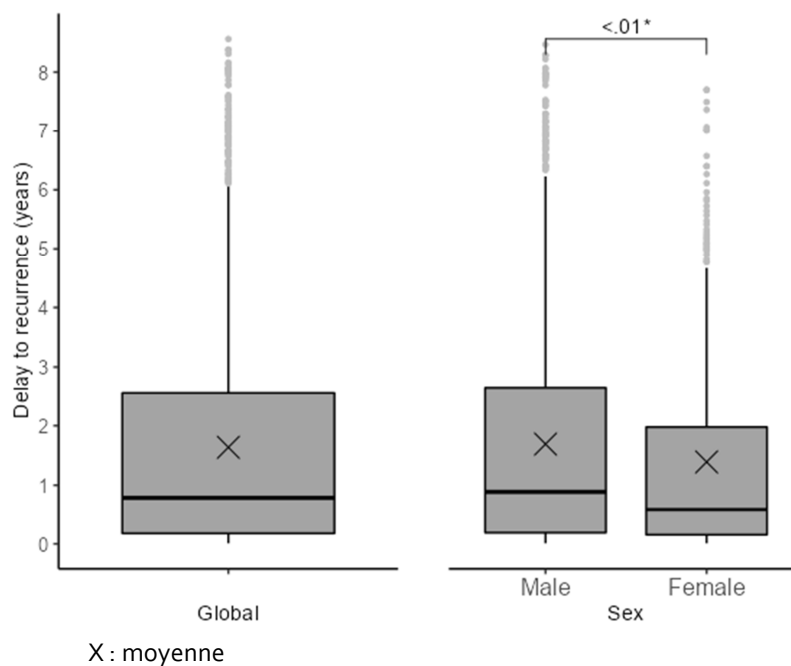
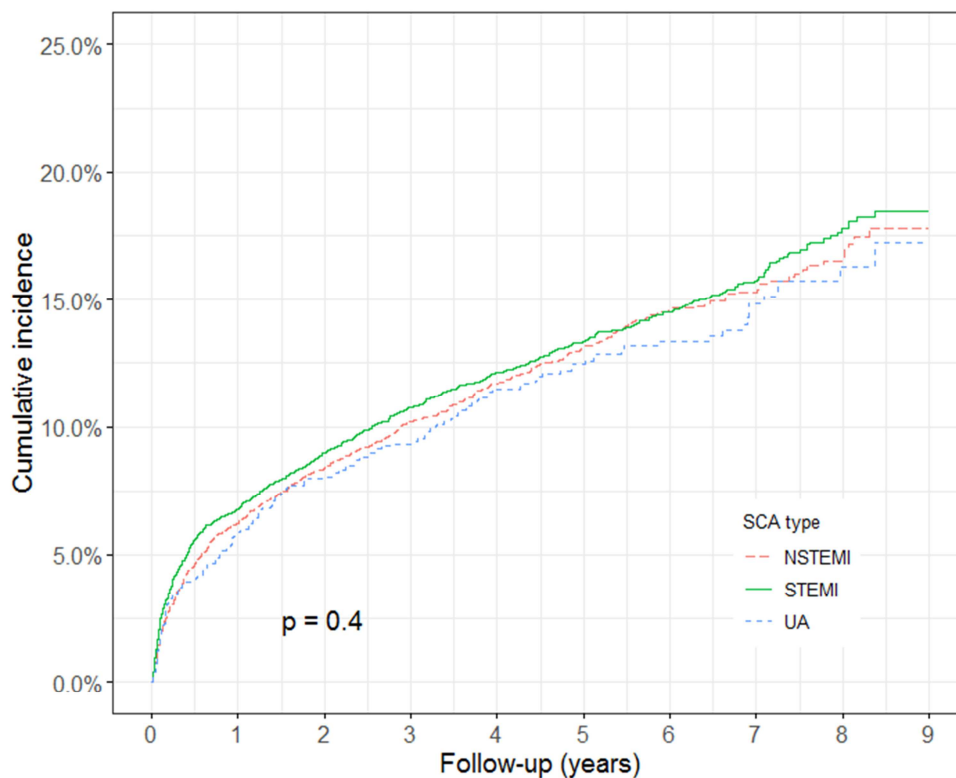


Figure 26 : Incidence cumulée des récurrences selon le type de SCA, Registres français des SCA 2009-2017



Le risque de récurrence ne différait pas significativement d'un type de SCA à l'autre. Notre analyse multivariée indiquait que les patients qui faisaient une récurrence de SCA étaient plus susceptibles d'avoir eu des complications majeures (odds ratio (OR) = 1,59 [1,34-1,89]) et une FEVG altérée au moment de l'événement incident (FEVG < 35 % ; OR = 2,13 [1,61-2,79]) (tableau 18).

Tableau 18 : Facteurs associés au risque de récurrence, Registre français des SCA 2009-2017

	N	Modèle de régression multivarié		
		OR*	95% CI	p
Sexe				
Homme	1 438	Référence		
Femme	452	0,99	[0,88-1,12]	0,899
Age (par tranche de 5 ans)				
		0,98	[0,96-1,01]	0,216
Symptômes				
Typiques	1 281	Référence		
Non typiques	586	1,10	[0,98-1,23]	0,131
Absence de douleur	23	1,31	[0,78-2,08]	0,273
Complications majeures				
non	1 651	Référence		
oui	239	1,59	[1,34-1,89]	<0,001
Type de SCA				
NSTEMI	691	Référence		
STEMI	876	1,00	[0,90-1,12]	0,968
Angor instable	170	1,00	[0,83-1,19]	0,988
Fraction d'éjection ventriculaire gauche				
>50%	718	Référence		
35-50%	88	1,26	[1,06-1,49]	<0,01
<35%	245	2,13	[1,61-2,79]	<0,001
Donnée manquante	839	1,94	[1,70-2,22]	<0,001
Pontage coronaire				
non	1 843	Référence		
oui	47	0,63	[0,45-0,87]	<0,01
Angioplastie programmée				
non	1 680	Référence		
oui	210	1,31	[1,11-1,54]	<0,01

*: ajusté l'ensemble des variables du modèle ainsi que sur le centre

Les taux de récurrence annuels sont passés de 7,4 % en 2009 à 4,0 % en 2016 ($p < 0,001$; test de Cochran-Armitage ; pente de la courbe = -0,34 %/an) (figure 29). Les analyses de sensibilité ont également montré une diminution significative des taux annuels de récurrence entre 2009 et 2015 ($p = 0,01$).

3.3. CARACTERISTIQUES DES EVENEMENTS DE RECIDIVE

Par rapport à l'événement incident, l'événement de récurrence était plus susceptible de présenter des symptômes atypiques (31 % contre 41 %, respectivement ; $p < 0,001$), des complications majeures (c'est-à-dire : réanimation cardio-pulmonaire ou œdème aigu du poumon ou choc cardiogénique) (13 % contre 15 % ; $p < 0,001$), un NSTEMI (36 % vs 39 % ; $p < 0,001$) ou un angor instable (9 % vs 22 % ; $p < 0,001$) (tableau 19). En effet, les patients avec un événement incident STEMI ou NSTEMI étaient plus susceptibles de récidiver par un événement NSTEMI (38 % et 45 %, respectivement), et les patients avec un événement incident d'angor instable étaient plus susceptibles de récidiver par un angor instable (39 %) (tableau 20).

Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques des événements incidents et récurrents, Registres des SCA 2009-2017

	Episode incident		Episode récurrent		<i>p</i>
	(n=1,963)				
Symptômes, n(%)					<i><0,001</i>
Typiques	1 300	(66,2)	962	(49,0)	
Non typiques	610	(31,1)	796	(40,6)	
Absence de douleur	23	(1,2)	34	(1,7)	
Donnée manquante	30	(1,5)	171	(8,7)	
Complications majeures, n(%)					<i><0,001</i>
Yes	246	(12,6)	298	(15,2)	
No	1 691	(86,1)	1 506	(76,7)	
Missing	26	(1,3)	159	(8,1)	
- Réanimation cardio-pulmonaire, n(%)	94	(4,8)	110	(5,6)	<i>0,097</i>
- Œdème aigu du poumon, n(%)	116	(5,9)	165	(8,4)	<i><0,001</i>
- Choc cardiogénique, n(%)	92	(4,7)	118	(6,0)	<i>0,003</i>
Type de SCA, n(%)					<i><0,001</i>
STEMI	898	(45,7)	316	(16,1)	
NSTEMI	707	(36,0)	769	(39,2)	
Angor instable	174	(8,9)	436	(22,2)	
Autre ou donnée manquante	184	(9,4)	442	(22,5)	

Tableau 20 : Comparaison des types de SCA entre l'évènement incident et la récurrence, Registres français des SCA 2009-2017

Episode récurrent		STEMI	NSTEMI	Angor instable	Autres	Out-of-hospital deaths	p	p ajusté*
Episode index (Incident)		(n=316)	(n=769)	(n=436)	(n=281)	(n=161)		
STEMI	(n=898)	169 (18,8)	338 (37,6)	190 (21,2)	128 (14,3)	73 (8,1)		
NSTEMI	(n=707)	102 (14,4)	320 (45,3)	142 (20,1)	80 (11,3)	63 (8,9)	<0,001	<0,001
Angor instable	(n=174)	24 (13,8)	48 (27,6)	68 (39,1)	23 (13,2)	11 (6,3)		

* : ajusté sur le sexe, l'âge et le centre

3.4. RISQUE DE SURVENUE DE LA RECURRENCE FATALE DE SCA

Au total, il y a eu 404 récurrences fatales, dont certaines étaient précédées de récurrences non fatales. L'incidence cumulée [IC à 95 %] de récurrence fatale de SCA était de 1,4 % [1,2-1,5 %] à 1 an, puis se stabilisait à environ 0,4 % par an (figure 27), avec des incidences cumulées de récurrence fatale de SCA à 5 et 9 ans de 2,7 % [2,3-3,0 %] et 4,3 % [3,6-4,9 %], respectivement (figure 27). Les incidences cumulées de récurrence fatale de SCA à 9 ans étaient de 4,2 % [3,3-5,1 %] après un évènement STEMI, de 4,1 % [3,0-5,1 %] après un NSTEMI et de 3,3 % [1,7-4,9 %] après un angor instable (figure 27).

Figure 27 : Incidence cumulée des récurrences fatales, Registres français des SCA 2009-2017

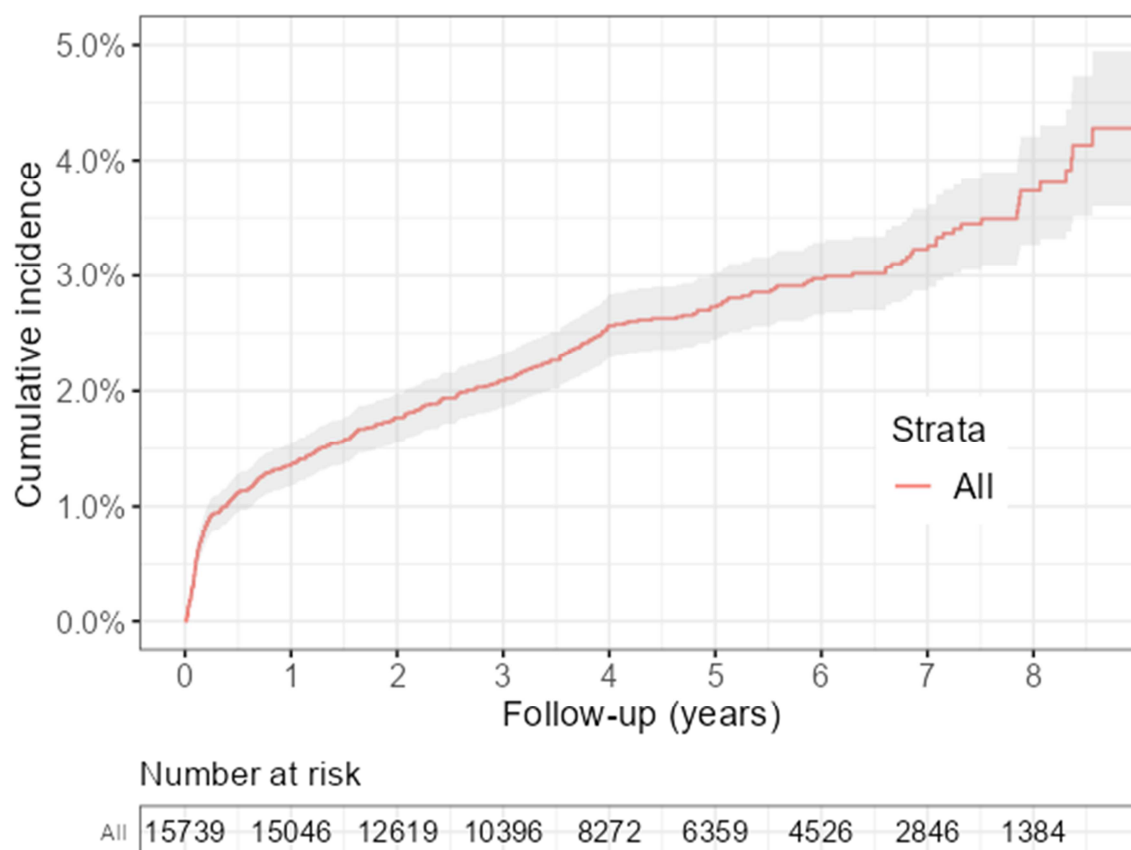
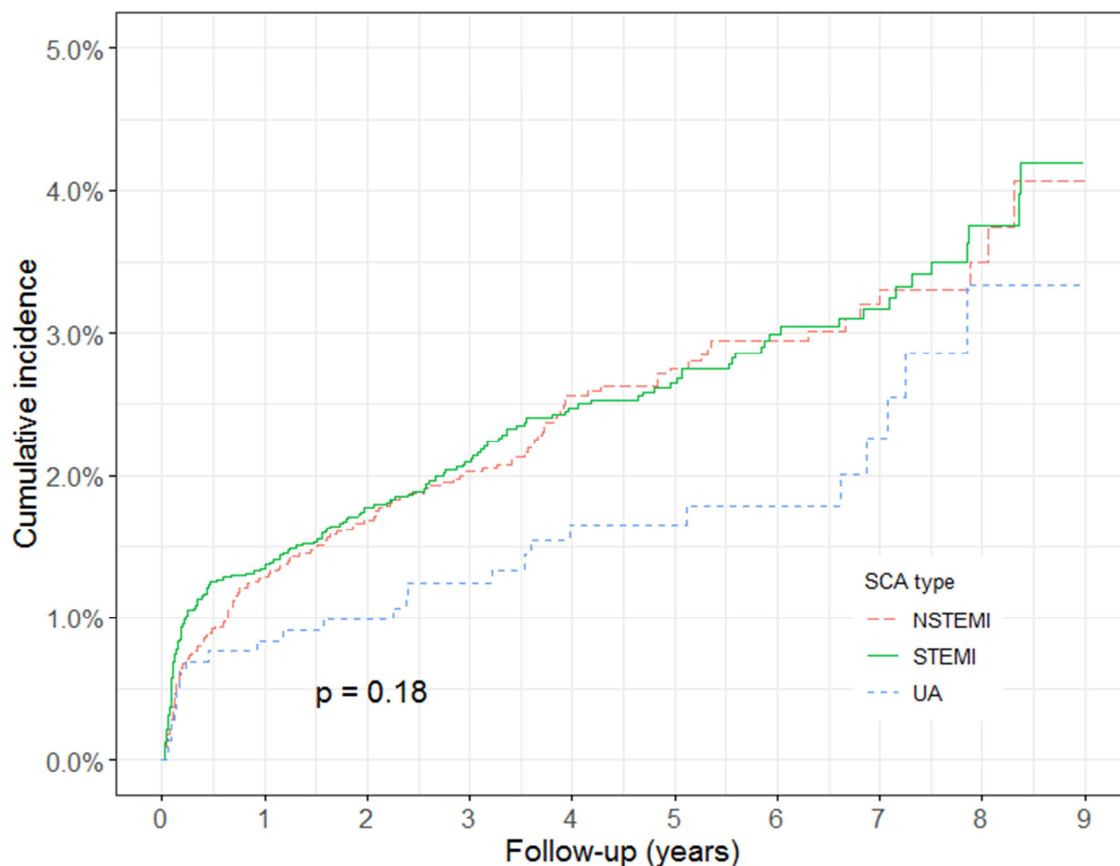


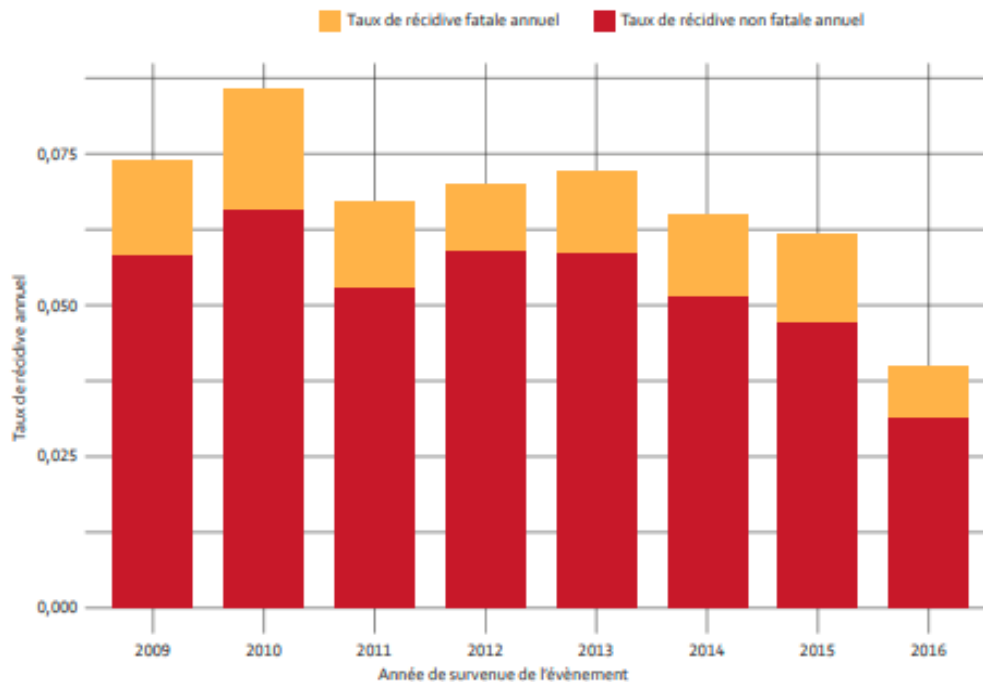
Figure 28 : Incidence cumulée des récurrences fatales selon le type de SCA, Registres français des SCA 2009-2017



Le risque de récurrence fatale ne différait pas significativement d'un type de SCA à l'autre. Les patients faisant une récurrence fatale étaient plus âgés (OR = 1,14 [1,07-1,21] à 5 ans), plus susceptibles d'avoir eu des symptômes atypiques (OR = 1,70 [1,34-2,17]), plus susceptibles d'avoir eu des complications majeures (OR = 3,03 [2,29-3,99]), et avait une FEVG plus faible lors de l'événement incident ($1,41 < OR < 7,47$) que les patients ne récidivant pas (Tableaux supplémentaires 2 et 3, article *Long-term follow-up of survivors of a first acute coronary syndrome: results from the French MONICA registries from 2009 to 2017*).

Il n'y avait pas de différence significative dans les taux annuels de récurrence fatale entre 2009 et 2016 ($p > 0,9$ dans un test de Cochran-Armitage, pente de la courbe = -0,09 %/an) (figure 29).

Figure 29 : Taux annuels de récurrences fatales et non fatales, Registres français des SCA 2009-2017



4. AXE 3 OBJECTIF 2 : CARACTERISATION DES RECIDIVES APRES LA SURVENUE D'UN SCA - COMPARAISON DES EVENEMENTS INCIDENTS ET DES RECIDIVES DE SCA

Afin de permettre une comparaison plus détaillée des événements incidents et de récidive nous avons utilisé les résultats des enquêtes de prise en charge réalisées parallèlement au recueil des registres français MONICA. Tous les patients hospitalisés pour un SCA en 2015-2016 ont fait l'objet d'une enquête complémentaire sur les symptômes, la biologie, les facteurs de risque, la prise en charge à la phase aiguë et les traitements prescrits en amont de l'évènement et en sortie d'hospitalisation.

4.1. CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION D'ETUDE A PARTIR DES REGISTRES FRANÇAIS DES SCA

Au total, les enquêtes de prise en charge qui ont été réalisées en parallèle du recueil exhaustif des registres en 2015-2016 dans les 3 régions françaises, ont permis le recueil de la prise en charge de 1 459 patients. Il y avait 1 028 (70 %) cas incidents et 431 (30 %) événements de récidive (tableau 21). Il y avait autant d'hommes que de femmes peu importe les antécédents ($p = 0,15$). Par rapport aux patients après un premier évènement incident, les patients qui faisaient une récidive étaient plus âgés, plus susceptibles de présenter un angor instable (6 % contre 18 %, respectivement) ou un évènement NSTEMI (38 % contre 44 %, respectivement) et moins susceptibles de présenter un évènement STEMI (48 % contre 23 %, respectivement). Les patients récidivants présentaient moins de symptômes typiques (63 %) que les cas incidents (72 %). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la survenue de complication (réanimation cardio-pulmonaire, œdème pulmonaire, choc cardiogénique). La proportion de FEVG altérée était plus élevée parmi les patients récidivants.

4.2. FACTEURS DE RISQUE ET COMORBIDITES

Les patients récidivants étaient plus susceptibles d'être des anciens fumeurs que les patients incidents (39 % contre 23 %, respectivement) et moins susceptibles d'être des fumeurs actuels (33 % contre 49 %, respectivement) (tableau 22). La proportion d'hypertension, de dyslipidémie, d'obésité, et surtout de diabète et de ses complications était plus élevée parmi les récidives que parmi les cas incidents. Les antécédents d'AVC ($p = 0,0002$), d'artériopathies périphériques ($p < 0,0001$), d'anévrisme aortique ($p = 0,038$) et d'insuffisance rénale ($p < 0,0001$) étaient également significativement plus fréquents parmi les patients récidivants.

Tableau 21 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour un SCA incident ou de récurrence, Registre français des SCA 20015-2016

	Total	Episode incident	Episode récurrent	<i>p</i>	<i>p*</i>
Effectif		1028 (70%)	431 (30%)		
Hommes	1129 (77%)	787 (77%)	342 (79%)	0,24	0,15
Age, n(%)					
35-44 ans	92 (6%)	82 (8%)	10 (2%)	<0,0001	<0,0001
45-54 ans	319 (22%)	252 (25%)	67 (16%)		
55-64 ans	475 (33%)	359 (35%)	116 (27%)		
65-74 ans	573 (39%)	335 (33%)	238 (55%)		
Type de SCA					
NSTEMI	576 (39%)	388 (38%)	188 (44%)	<0,0001	<0,0001
STEMI	589 (40%)	492 (48%)	97 (23%)		
Angor instable	143 (10%)	64 (6%)	79 (18%)		
Autre	151 (10%)	84 (8%)	67 (16%)		
Symptômes typiques	1006 (69%)	734 (72%)	272 (63%)	<0,01	<0,05
Complications majeures	188 (13%)	128 (12%)	60 (14%)	0,46	0,89
Réanimation cardio-pulmonaire	103 (7%)	78 (8%)	25 (6%)	0,22	0,3
Œdème aigu du poumon	67 (5%)	36 (4%)	31 (7%)	<0,01	0,051
Choc cardiogénique	87 (6%)	63 (6%)	24 (6%)	0,68	0,38
FEVG					
>50%	970 (66%)	737 (72%)	233 (54%)	<0,0001	<0,0001
35-50%	266 (18%)	180 (18%)	86 (20%)		
<35%	83 (6%)	46 (4%)	37 (9%)		
Donnée manquante	140 (10%)	65 (6%)	75 (17%)		
Décédés à 28 jours	96 (7%)	56 (5%)	40 (9%)	<0,01	0,1
Décédés à 1 an	131 (9%)	75 (8%)	56 (14%)	<0,001	<0,05

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

*ajusté sur l'âge et le sexe

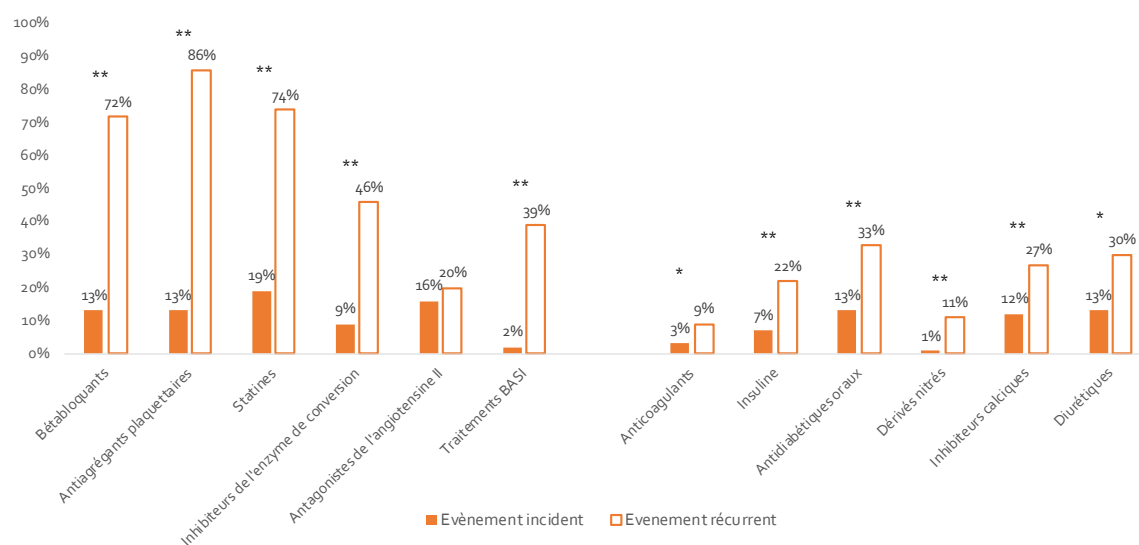
Tableau 22 : Facteurs de risque et comorbidités des patients hospitalisés pour un SCA incident ou de récidive, Registre français des SCA 20015-2016

	N(%)	Episode incident	Episode récurrent	<i>p</i>	<i>p</i> *
	1459	1028 (70%)	431 (30%)		
Statut tabagique					
Non fumeurs	373 (28%)	266 (28%)	107 (28%)		
Fumeurs actuel	595 (44%)	467 (49%)	128 (33%)	<0,0001	<0,001
Anciens fumeurs	373 (28%)	222 (23%)	151 (39%)		
Comorbidité					
Hypertension	735 (51%)	448 (44%)	287 (67%)	<0,0001	<0,0001
Dyslipidémie	742 (51%)	422 (41%)	320 (75%)	<0,0001	<0,0001
Diabète	401 (28%)	202 (20%)	199 (46%)	<0,0001	<0,0001
Diabète compliqué	86 (6%)	35 (3%)	51 (12%)	<0,0001	<0,0001
Obésité	390 (28%)	250 (25%)	140 (34%)	0,001	0,0004
Antécédents d'AIT	22 (2%)	11 (1%)	11 (3%)	<0,05	0,15
Antécédents d'AVC	66 (5%)	29 (3%)	37 (9%)	<0,0001	<0,001
Artériopathie périphériques	132 (9%)	43 (4%)	89 (21%)	<0,0001	<0,0001
Anevrisme aortique	22 (2%)	9 (1%)	13 (3%)	<0,01	<0,05
Bronchopneumopathie chronique obstructive	82 (6%)	47 (5%)	35 (8%)	<0,01	0,076
Insuffisance rénale	102 (7%)	40 (4%)	62 (14%)	<0,0001	<0,0001
*Ajusté sur l'âge et le sexe					

4.3. TRAITEMENTS MEDICAUX EN AMONT DE L'HOSPITALISATION ET PRECRITS EN SORTIE

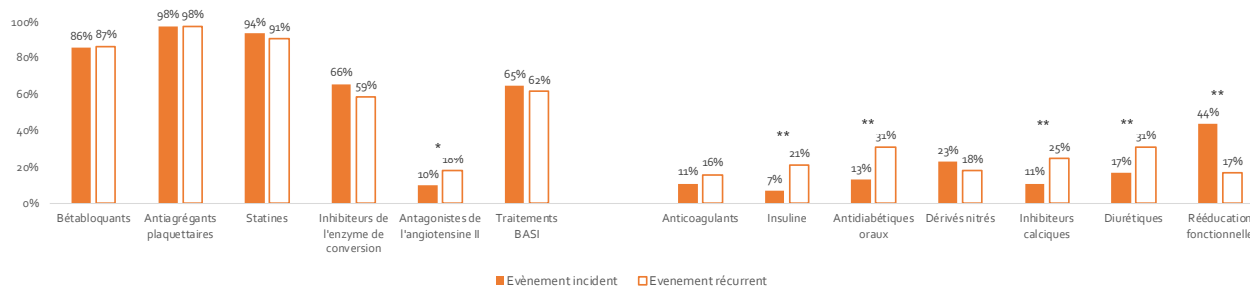
À l'entrée, les antiagrégants plaquet­taires, les bêta-bloquants, les IEC et les statines étaient prescrits à 86 %, 72 %, 46 % et 74 % respectivement, des cas de récidi­ve, et à moins de 20 % des cas incidents (figure 30). Ces proportions étaient plus élevées à la sortie pour les cas récidi­vants : 98 %, 87 %, 59 % et 91 % pour les antiagrégants plaquet­taires, les bêta-bloquants, les IEC et les statines, respectivement. En sortie d'hospitalisation, il n'y avait pas de différences significatives entre cas incidents et de récidi­ve concernant la prescription des traitements recommandés en prévention secondaire (c.-à-d. antiagrégants plaquet­taire/bêta-bloquants/statines/IEC) (figure 31). Les autres traitements (tels que l'insuline, les antidiabétiques administrés par voie orale et les diurétiques) étaient plus fréquemment prescrits avant l'hospitalisation pour une récidi­ve que pour un premier évènement (figure 30). Ceci est cohérent avec la proportion plus élevée de diabète, d'hypertension et d'insuffisance rénale retrouvée chez les patients récidi­vants (tableau 22). Des différences similaires persistaient entre les deux groupes de patients à la sortie (figure 31). Notons que les patients diabétiques qui récidi­vaient, étaient traités avec l'insuline, deux fois plus souvent que les patients diabétiques incidents, à la fois avant le séjour à l'hôpital et à la sortie. Enfin, à la sortie et après ajustement sur le sexe et l'âge, une rééducation fonctionnelle était plus fréquemment prescrite pour les cas incidents que pour les cas récidi­vants (44 % vs. 17 %, respectivement) (figure 31).

Figure 30 : Traitements délivrés en amont d'une hospitalisation pour un SCA incident ou de récidi­ve, Registre français des SCA 20015-2016



IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
 BASI = bêtabloquants + antiagrégants plaquet­taires + statines + IEC ou ARA II
 * p < 0,05
 ** p < 0,0001

Figure 31 : Traitements prescrits en sortie d'hospitalisation pour un SCA incident ou de récidi­ve, Registre français des SCA 20015-2016



IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
 BASI = bêtabloquants + antiagrégants plaquet­taires + statines + IEC ou ARA II
 * p < 0,05
 ** p < 0,0001

4.4. THERAPIE DE REPERFUSION

Après stratification sur la catégorie du SCA, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la réalisation de thérapie de reperfusion à la phase aiguë de l'évènement ou programmée en sortie, entre les cas incidents et de récidi­ve, pour les évènements STEMI ou d'angor instable (tableau 23). En revanche, l'angioplastie était significativement moins réalisée après une récidi­ve qu'après un premier évènement NSTEMI au cours du séjour hospitalier (63 % vs 74 %, respectivement, p = 0,015) et à la sortie (7 % vs 14 %, respectivement, p = 0,038).

4.5. SURVIE

Les taux de survie à 28 jours et à 1 an étaient inférieurs chez les patients récidi­vants comparés aux patients incidents (p = 0,0073 et p = 0,00037, respectivement) (figures 32 et 33). Les taux de létalité étaient de 9 % vs 5 % à 28 jours et 14 % vs 8 % à 1 an, respectivement chez les patients récidi­vants et chez les patients incidents (tableau 21). Cependant, les hazards ratios ajustés [IC à 95 %] pour la létalité à 28 jours et à 1 an n'étaient plus différents (après ajustement sur l'âge, le sexe, la région, la catégorie de diagnostic et la FEVG) entre les deux groupes (0,71 [0,45–1,12] et 0,87 [0,59–1,28], respectivement).

Tableau 23 : Traitements de reperfusion délivrés durant une hospitalisation pour un SCA incident ou de récidive, Registres français des SCA 20015-2016

	STEMI					NSTEMI				
	N = 589	Episode incident 492 (84%)	Episode récurrent 97 (16%)	p	p**	N = 576	Episode incident 388 (67%)	Episode récurrent 188 (33%)	p	p**
Traitements à la phase aigue										
Angioplastie	533 (90%)	445 (90%)	88 (91%)	0,93	0,98	404 (70%)	286 (74%)	118 (63%)	0,007	0,015
Fibrinolyse	13 (2%)	12 (2%)	1 (1%)	0,7	0,52	3 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	1	0,81
Pontage coronarien	9 (2%)	8 (2%)	1 (1%)	1	0,79	29 (5%)	21 (5%)	8 (4%)	0,69	0,14
Toutes reperfusiones	542 (92%)	453 (92%)	89 (92%)	0,92	0,87	431 (75%)	305 (79%)	126 (67%)	0,002	0,001
Traitements programmés à la sortie *										
Angioplastie	62 (11%)	49 (10%)	13 (13%)	0,37	0,57	65 (12%)	52 (14%)	13 (7%)	0,029	0,038
Pontage coronarien	8 (1%)	7 (1%)	1 (1%)	1	0,77	18 (3%)	10 (3%)	8 (4%)	0,3	0,47
	Angor instable					Autre				
	N = 143	Episode incident 64 (45%)	Episode récurrent 79 (55%)	p	p**	N = 151	Episode incident 84 (56%)	Episode récurrent 67 (44%)	p	p**
Traitements à la phase aigue										
Angioplastie	99 (69%)	45 (70%)	54 (68%)	0,8	0,73	95 (63%)	60 (71%)	35 (52%)	0,015	0,018
Fibrinolyse	-	-	-	-	-	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	1	0,78
Pontage coronarien	5 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	0,66	0,37	4 (3%)	3 (4%)	1 (1%)	0,63	0,31
Toutes reperfusiones	102 (71%)	47 (73%)	55 (70%)	0,62	0,54	100 (67%)	63 (75%)	37 (56%)	0,015	0,013
Traitements programmés à la sortie *										
Angioplastie	11 (8%)	7 (11%)	4 (5%)	0,22	0,16	19 (15%)	10 (14%)	9 (17%)	0,62	0,59
Pontage coronarien	5 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	1	0,8	6 (5%)	4 (5%)	2 (4%)	1	0,92

Toutes reperfusiones comprend : fibrinolyse, angioplastie et pontage coronarien

*Parmi les patients sortis vivants de l'hôpital

**Ajusté sur l'âge et le sexe

Figure 32 : Courbes de survie à 28 jours

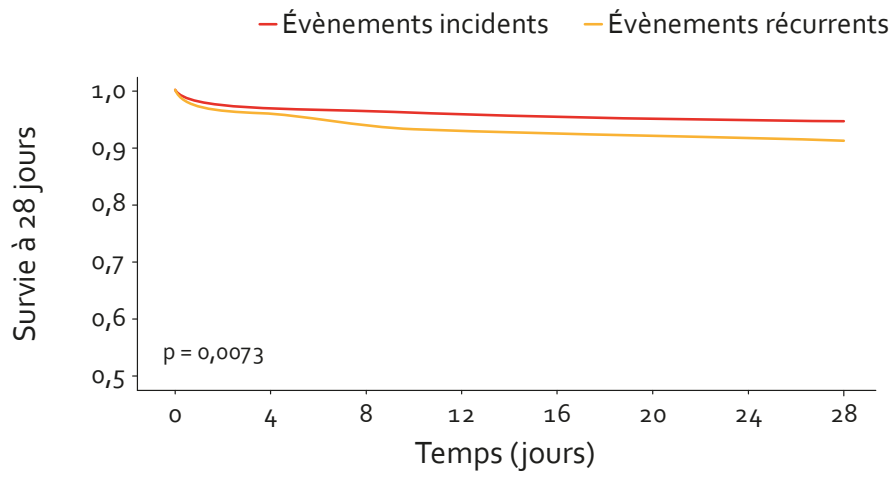
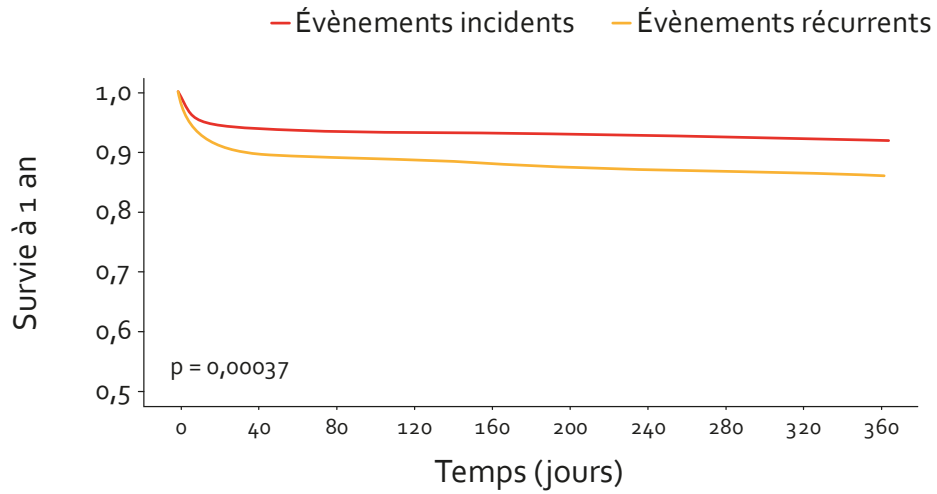


Figure 33 : Courbes de survie à 1 an



DISCUSSION DES RESULTATS DE L'AXE 3 - OBJECTIF 1

Les données de la littérature concernant la survenue d'une récurrence après un premier SCA rapportent des résultats discordants, principalement en raison de la variété des approches méthodologiques pour établir les statistiques. Par ailleurs, des disparités régionales et internationales en termes de distribution des facteurs de risque et de développement du système de soin peuvent également être à l'origine de taux de récurrence divergents. De plus, les résultats portant sur le risque de récurrence en fonction du sexe sont relativement rares et l'amélioration de la prise en charge secondaire, ces dernières décennies, a pu conduire à une amélioration des taux de récurrence en population qu'il convient d'étudier sur des données plus récentes. Dans cette partie, nous nous sommes donc intéressés au risque de récurrence des patients qui avaient survécu à leur premier SCA, en fonction du sexe et des facteurs associés. Les données des registres français de SCA ont été chaînées, permettant le recueil des caractéristiques des événements successifs depuis le premier, pour chaque patient.

RISQUE DE SURVENUE DE LA PREMIERE RECURRENCE DE SCA

Chez les patients qui ont survécu à un premier épisode de SCA, le risque cumulé de récurrence était de 18,4 % à 9 ans, sans différence significative selon le type de SCA. Ce risque était plus important la première année puis se stabilisait à 1,5 % par an. Le risque cumulé de récurrence fatale était de 4,3 % à 9 ans, sans différence significative, non plus, selon le type de SCA. Ce risque était également plus important la première année puis se stabilisait à 0,3 % par an.

Ces résultats (i) indiquent que la période immédiatement après un premier épisode coronaire aigu est critique pour le pronostic et la survie des patients, et (ii) soulignent la nécessité d'un suivi rapproché et du strict respect des mesures de prévention et des traitements secondaires, notamment pendant la première année après un événement incident. Notre travail se distingue des précédents car il porte sur des événements coronaires caractérisés, alors que la plupart des publications s'intéressent à des critères composites de maladies vasculaires. Nos résultats ne sont donc pas tout à fait comparables aux données de la littérature, mais sont cependant cohérents avec des observations précédentes. Ainsi, dans l'enquête REACH datant des années 2000, parmi les patients à haut risque cardiovasculaire, l'incidence cumulée de décès cardiovasculaires, d'IDM ou d'AVC, était de 18 % à 4 ans (32). Dans les registres nationaux suédois, après un premier IDM, l'incidence cumulée d'une récurrence cardiovasculaire était de 18,3 % à un an, puis encore de 20 % pour les deux années suivantes chez les patients sans événement survenu l'année suivant l'épisode incident (avant 2011) (33). D'autres études encore, ont décrit un taux élevé de réadmission parmi les survivants d'un premier événement cardiovasculaire, principalement la première année (34,222). En

accord avec nos conclusions, ces résultats indiquent que le risque de récurrence est le plus important la première année, soulignant l'impact immédiat du premier événement, malgré la mise en place d'une prévention secondaire (35). Il fournit en outre des données actualisées sur le pronostic à long terme du SCA dans un échantillon de survivants à un SCA incident en population.

Nos travaux ont également montré que le risque cumulé de récurrence global à 9 ans ne différait pas significativement entre les hommes et les femmes mais que les femmes récidivaient plus rapidement que les hommes. Des analyses complémentaires ont montré que le risque cumulé de récurrence à 1 an différait significativement entre les hommes et les femmes. Une information concordant avec d'autres études qui montraient avec une cinétique similaire, une plus faible probabilité de survie chez les femmes que chez les hommes, uniquement dans les premiers jours après un SCA (24). Nos résultats étendent ces observations aux récurrences de SCA : le risque de récurrence à court terme est plus élevé chez les femmes mais il n'existe pas de différence de récurrence à long terme entre les 2 sexes. Il semblerait donc que les différences de prise en charge observées entre les hommes et les femmes dans nos précédents travaux n'aient pas d'impact sur le risque de récurrence à long terme.

Depuis plusieurs décennies maintenant, les taux d'attaque (incluant taux de mortalité et de récurrence) associés aux maladies coronariennes diminuent constamment. Nos résultats dissocient cette observation et indiquent que les taux de récurrences de SCA à 1 an, **diminuent également régulièrement, passant de 7,4 % en 2009 à 4,0 % en 2016**. Les progrès de la prise en charge du SCA et de sa prévention secondaire peuvent expliquer cette évolution favorable (223). Comme pour les tendances temporelles, des analyses complémentaires ont également montrés que le gradient Nord-Sud de morbi-mortalité des SCA, documenté depuis plusieurs années par les registres français de SCA (39), se vérifie également sur le plan des récurrences suggérant un profil de risque des patients plus sévère dans le Nord que dans les autres régions de l'Est et du Sud de la France.

FACTEURS ASSOCIÉS AU RISQUE DE RÉCURRENCE

L'incidence cumulée de récurrence après un SCA était la plus élevée après un STEMI, intermédiaire après un NSTEMI et la plus faible après un angor instable. Cependant, l'analyse multivariée indique que **le type du premier événement n'est finalement pas associé au risque de récurrence**.

Dans ce modèle, **des complications majeures (i.e. arrêt cardiaque réanimé, œdème aigu du poumon ou choc cardiogénique) et une FEVG altérée étaient associées à un risque accru de récurrence**, indépendamment du type de SCA. Bien que les complications de l'événement soient

corrélées au type de l'évènement (qui reflète le degré d'obstruction de l'ischémie), ces résultats suggèrent que la « gravité » de l'évènement incident est davantage associé au risque de récurrence que le type de l'évènement en lui-même. Cette observation rejoint les conclusions de certaines études qui montrent qu'une FEVG altérée est un facteur de risque majeur de réadmission hospitalière (224,225) et souligne l'importance de cibler les innovations thérapeutiques pour les patients présentant une FEVG altérée. La Société Européenne de Cardiologie recommande désormais pour ces patients un traitement par la glifozine, d'introduire au plus vite les grandes classes thérapeutiques (sans priorisation) (226) et de mettre en place des politiques nationales de promotion de la réadaptation cardiaque (227).

Nos résultats ont, par ailleurs, montré que les symptômes atypiques de l'évènement incident étaient associés à un risque plus élevé de récurrence fatale, indépendamment de l'âge. En effet, les symptômes atypiques pourraient entraîner un retard de prise en charge, responsable d'un pronostic altéré (228–231), ils sont également plus fréquents chez les patients diabétiques (232,233), une comorbidité qui pourrait contribuer à augmenter leur risque de récurrence fatale (234–237).

DISCUSSION DES RESULTATS DE L'AXE 3 - OBJECTIF 2

Les facteurs de risque, les soins cliniques en phase aiguë et les taux de mortalité différent entre les cas de SCA incidents (premier événement) et les cas récurrents. Cependant, très peu d'études ont exploré les prescriptions avant l'admission et en sortie d'hospitalisation ou encore les thérapies de reperfusions administrées chez les cas incidents et récurrents de SCA. C'est pourquoi nous avons comparé les caractéristiques et la prise en charge des événements incidents et de récidive dans l'étude qui suit. Pour ce faire, des enquêtes spécifiques sur la prise en charge à la phase aiguë sont conduites tous les 10 ans pour documenter les principales évolutions thérapeutiques et compléter les indicateurs de surveillance épidémiologiques des SCA recueillis en routines par les registres. Ces enquêtes concernent les patients hospitalisés dans tous les hôpitaux publics et privés afin de mieux appréhender les évolutions de l'offre sanitaire. L'objectif de cette seconde étude était donc de comparer (i) la distribution des différents types de SCA, (ii) les profils de risque cardiovasculaire des patients et leur traitement, (iii) les soins reçus au cours de la phase aiguë de l'événement, et (iv) la survie à 28 jours et à 1 an entre les événements incidents et récurrents pour lesquels une enquête de prise en charge a été réalisée en 2016.

COMPARAISON DES DIFFERENTS TYPES DE SCA ENTRE L'EVENEMENT INCIDENT ET DE RECIDIVE

Au cours de la période d'observation, la répartition des SCA incidents et de récidive était de 70 % et 30 %, respectivement. La répartition des STEMI, NSTEMI et d'angor instable était de 48 %, 38 % et 6 % pour les événements incidents et de 23 %, 44 % et 18 % pour les événements récurrents. Ces valeurs sont conformes aux données de la littérature qui rapportent **une prévalence plus élevée de NSTEMI chez les patients récidivants qu'incidents** (101,102,104). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette observation. D'abord, les patients avec des antécédents de SCA sont plus sensibles aux symptômes et aux risques du SCA que les sujets sans antécédents et de ce fait arriveraient plus tôt à l'hôpital avant une nécrose transmurale (STEMI). En accord avec cette hypothèse, des études ont rapporté des intervalles de temps plus courts entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital chez les patients récidivants comparativement aux patients incidents (105,238). Enfin, les mesures de prévention secondaire préexistantes pourraient aussi atténuer la progression de l'évènement récurrent vers une occlusion complète et un infarctus transmurale.

COMPARAISON DES FACTEURS DE RISQUE ET COMORBIDITES ENTRE L'EVENEMENT INCIDENT ET DE RECIDIVE

La fréquence des facteurs de risque et des comorbidités était nettement plus élevée chez les patients récidivants que chez les patients incidents, indépendamment de l'âge. Compte tenu de

l'histoire de la maladie il est probable que les patients récidivants aient bénéficié d'un meilleur dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire que les patients incidents, entraînant une prévalence plus élevée de ces facteurs de risque.

En particulier, bien que la fréquence du tabagisme soit inférieure chez les patients récidivant qu'incident, la proportion de fumeurs récidivants était encore élevée (33 %). Étant donné que l'arrêt du tabac chez les patients atteints de coronaropathie est associée à une diminution des taux de mortalité (239), des efforts intenses doivent être entrepris pour parvenir à arrêter complètement la consommation de tabac chez ces patients.

La fréquence du diabète était aussi nettement plus élevée chez les patients récidivants que chez les patients incidents. Nos études n'ont pas permis de montrer que les patients atteints de diabète présentaient un risque particulièrement élevé de récurrence de SCA. Cependant de nombreuses études ont montré que le diabète était associé à une mortalité toutes causes confondues et notamment une mortalité cardiovasculaire plus élevée (240) (241) pouvant s'expliquer en partie par des marqueurs inflammatoires plus élevés (242).

Dans l'ensemble, ces données suggèrent que la prévention secondaire, même si elle s'améliore, n'est toujours pas optimale, comme cela a été montré dans plusieurs études EUROASPIRE au cours des 20 dernières années en Europe (243,244).

COMPARAISON DES TRAITEMENTS PRESCRITS EN AMONT ET PRESCRITS EN SORTIE, DE L'ÉVÉNEMENT INCIDENT ET DE RÉCIDIVE

À l'admission à l'hôpital, la proportion de patients prenant des antiagrégants plaquettaires, bêta-bloquants, IEC et statines était plus élevée chez les patients récidivants que chez les incidents. Cependant, ces taux de prescription n'étaient pas encore optimaux chez les patients récidivants indiquant un possible déficit de prise en charge secondaire, comme retrouvé dans d'autres études (101,104). De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'échec de la prise en charge thérapeutique après un premier SCA : des événements indésirables, une mauvaise observance du traitement ou encore une mauvaise coordination du lien ville-hôpital.

À la sortie de l'hôpital, les patients incidents et récidivants bénéficiaient d'une prise en charge similaire et presque optimale, ce qui indique que le niveau de prévention secondaire n'est pas influencé par les antécédents et qu'il est possible d'atteindre le niveau de traitement requis chez les patients récidivants. Enfin, **la proportion de patients qui ont bénéficiés d'une réadaptation fonctionnelle était plus de deux fois plus élevée parmi les cas incidents que récurrents (44 %**

contre 17 %, respectivement). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que certains patients récidivants avaient déjà suivi une rééducation après leur premier SCA. Pourtant, les patients récidivants ayant plus de comorbidités, un programme de réadaptation supplémentaire pourrait leur être proposé après leur récidive. Nous n'avons pas pu déterminer la proportion de patients récidivants qui avaient déjà suivi une rééducation fonctionnelle lors de leur premier événement, qui aurait pu expliquer la proportion plus faible de prescription de réadaptation fonctionnelle, après la récidive chez ces patients.

COMPARAISON DES THERAPIES DE REPERFUSION ENTRE L'ÉVÈNEMENT INCIDENT ET LA RECIDIVE

Les taux de prescription des reperfusions à la phase aiguë de l'évènement étaient similaires pour les patients incidents et récidivants pour les STEMI ou les angors instables, ce qui suggère que la prescription d'une revascularisation n'est pas influencée par les antécédents coronaires pour ces 2 catégories de SCA. En revanche, **l'angioplastie était moins fréquemment réalisée chez les patients NSTEMI récidivants qu'incidents** (63 % contre 74 % pendant le séjour à l'hôpital, respectivement). Ces observations sont cohérentes avec une étude dans laquelle l'angiographie était moins fréquente chez les NSTEMI avec des antécédents d'IDM, contrairement aux patients STEMI ou la réalisation d'une revascularisation ne dépendait pas de la présence d'antécédents (101). Une plus grande proportion de lésions coronaires complexes chez les patients NSTEMI récidivants peut aussi expliquer en partie ce résultat.

COMPARAISON DE LA LETALITE ENTRE L'ÉVÈNEMENT INCIDENT ET DE RECIDIVE

Enfin, nos résultats ont montré que la létalité à 28 jours était plus élevée parmi les récidives que parmi les cas incidents (9 % contre 5 %, respectivement). La même tendance était retrouvée pour la létalité à 1 an (14 % contre 8 %, respectivement) indépendamment de l'âge et du sexe, ce qui indique que la différence de pronostic entre les récidives et les événements incidents survient peu de temps après la phase aiguë de l'évènement. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres études (102–104) qui n'ont cependant pas tenu compte des variables de confusion possibles telles que l'âge, le sexe, les comorbidités et d'autres facteurs pertinents. Notre analyse multivariée montre en effet que la différence de létalité à 1 an entre les patients récidivants et incidents n'était plus statistiquement significative après l'ajustement sur l'âge, le sexe, la région, le type d'évènement (STEMI / NSTEMI / AI) et la FEVG suggérant que d'autres facteurs tels qu'un âge avancé et une fonction cardiaque altérée, expliquent le mauvais pronostic des patients récidivants (245).

Pour l'étude des récidives, j'ai eu l'opportunité d'encadrer le stage de 5 mois de Master de Martin Lafrance pour les analyses statistiques et l'écriture de la première version d'un article scientifique que j'ai ensuite repris. Ce travail a donné lieu à un article soumis à *International Journal of Cardiology*. Ce travail a également fait l'objet d'une communication orale lors de l'*European society of Preventive Cardiology* en avril 2022 que j'ai réalisé et à l'origine du premier prix *Best rapid fire abstract secondary prevention and rehabilitation*.

Pour l'étude de la comparaison des évènements incidents et récidivants, j'ai eu l'opportunité d'encadrer le stage d'internat de 6 mois de Suzanne Machta pour les analyses statistiques et l'écriture d'un article scientifique. Ce travail a donné lieu à un article, publié en février 2022 dans *PLoS One*.

Long-term follow-up of survivors of a first acute coronary syndrome: results from the French MONICA registries from 2009 to 2017

Short title: The risk of ACS recurrence in France (2009-2017)

Victoria Gauthier*¹, Martin Lafrance*¹, Maël Barthoulot¹, Louis Rousselet¹, Michèle Montaye¹, Jean Ferrières^{2,3}, Samantha Huo Yung Kai^{3,4}, Katia Biasch⁵, Marie Moitry^{5,6}, Philippe Amouyel¹, Jean Dallongeville¹, Aline Meirhaeghe¹

* co-first authors

¹ Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 - RID-AGE - Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Lille, France.

²Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital, Toulouse, France.

³ CERPOP, Université de Toulouse, Unité Inserm UMR 1025, UPS, Toulouse, France.

⁴ Department of Epidemiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

⁵ Department of Epidemiology and Public Health, University of Strasbourg, Strasbourg, France.

⁶ Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

These authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Short title: Long-term follow-up of survivors of a first acute coronary syndrome

Corresponding author:

Aline Meirhaeghe, PhD

INSERM UMR1167, Institut Pasteur de Lille,

1 rue du Pr Calmette - BP 245

F-59019 Lille cedex, France

Tel.: +33-320-877-257

Fax: +33-320-

877-894

E-mail: aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr

Acknowledgements

We thank the investigators at the three French MONICA centres for their valuable contributions to the careful collection and validation of the data, and the physicians and the cardiologists who helped with this process.

Funding

This work was funded by Santé Publique France, INSERM and the Institut Pasteur de Lille.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Keywords: acute coronary syndrome, registry, morbidity, mortality, recurrence

Abstract

Aim

The objectives of the study were to characterize the long-term risk of recurrence of acute coronary syndrome (ACS) among survivors of an incident ACS, as a function of the STEMI/NSTEMI/UA diagnosis.

Methods

Men and women (aged 35-74) hospitalized between 2009 and 2016 for an incident ACS in the French MONICA registries and still alive on discharge were followed-up until December 2017. Recurrent events were defined as the first (non-fatal or fatal) ACS occurring after hospital discharge from the incident event.

Results

The study comprised 15,739 incident ACSs with 63,777 patient-years of follow-up. The cumulative probability [95% confidence interval] of recurrent ACS was 6.7% [6.3-7.1%] at 1 year and 18.4% [17.4-19.5%] at 9 years. The cumulative probability of fatal recurrent ACS was 1.4% [1.2-1.5%] at 1 year and 4.3% [3.6-4.9%] at 9 years. The risk of recurrence did not depend on the type of the incident ACS. The most

frequent forms of recurrence were NSTEMI (after an incident STEMI or NSTEMI) and UA (after an incident UA). The presence of a major complication (OR=1.59) and an impaired left ventricular ejection fraction (LVEF) (OR>1.26) increased the risk of recurrence. The annual 1-year recurrence rates decreased from 7.4% in 2009 to 4.0% in 2016 ($p<0.001$).

Conclusion. The recurrence rate after an incident ACS remained high (~20%) in France, and the risk of recurrence did not depend on the etiology of the first event. Our results emphasize the importance of strengthening secondary prevention and targeting patients with impaired LVEF.

INTRODUCTION

Coronary heart disease progresses over time; after an inaugural event, another acute coronary occlusion is likely to occur if preventive measures are not deployed quickly and intensively. The likelihood of recurrence is high in the year following the initial (index) episode and then increases steadily by 1 to 2% per year [1-3].

Case fatality rates 28 days and 1 year after an acute coronary syndrome (ACS) have been extensively documented[1,3-5]. These 28-day and 1-year rates have been decreasing steadily for several decades and are now respectively around 7% and 10% in France. Although there are fewer data on non-fatal recurrences in ACS survivors, the reported cumulative incidence of MI over follow-up periods as long as 7 y ranges from 13.9% to 20% [6-9]. These rates vary considerably as function of the time of the study, the population's health background, medical care availability, and methodological aspects (e.g. the study's inclusion criteria, the recruitment context, the study population's age, and the definition of coronary endpoints).

The prognosis of a patient with ACS is strongly affected by the clinical, laboratory and

angiographic characteristics observed during the acute phase. In the last few decades, new drugs with the potential to improve disease outcomes have strengthened the armamentarium for treating ACS. However, there have been no recent studies of the long-term coronary prognosis as function of the type of ACS ((ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI)/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)/Unstable Angina (UA)). Furthermore, most of the published studies considered both first-ever events and recurrent events as the index ACS; this might bias the prognostic analysis because incident and recurrent events differ substantially with regard to patient profiles and event characteristics [10-13]. Lastly, detailed knowledge of the patients most at risk of recurrence would be useful for clinical purposes (e.g. better management) and research purposes (e.g. determining the sample size for therapeutic trials[14-16])

Therefore, the objectives of the present study were to (i) estimate the long-term (9-year) risks of recurrence of fatal and non-fatal ACS among survivors of an incident ACS, as a function of the diagnosis (STEMI/NSTEMI/UA), and (ii) identify factors associated with these risks.

METHODS

Data sources

Data were obtained from the French population-based MONItoring trends and determinants in CArdiovascular disease (MONICA) morbidity registries located in three distinct geographical areas as described previously [17]. Briefly, the registries recorded ACS events in men and women aged 35-74 residing in the corresponding area of about one million inhabitants each. All fatal and non-fatal events in the three geographical areas (regardless of whether the event occurred outside hospital or at a public- or private-sector emergency department) were assessed. Several sources (hospital discharge letters, computer listings covering the diagnosis

on discharge, emergency department listings, death certificates, etc.) were cross-checked to ensure that all cases had been included. All ACSs were documented by trained physicians, on the basis of the patient's clinical history and hospital records.

Fatal in-hospital events were thoroughly investigated via consultation of the hospital's records. They were identified by checking (i) all discharge diagnoses logged in the cardiology and emergency departments in the three geographical areas and (ii) an annual listing of all ACSs occurring in all departments in all hospitals.

Fatal out-of-hospital events were identified by screening death certificates for a list of diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). Other fatal events with an underlying or immediate cardiovascular cause or with no precise cause of death were selected for further investigation and the identification of potentially miscoded coronary deaths. For each death certificate, details on the circumstances of death (including nature of symptoms (cardiac arrest, thoracic pain or others symptom evocative of a coronary event) and time elapsed between first symptoms and death) were obtained. Emergency medical service records and autopsy reports were also checked, if available. The coronary etiology of the cause of death was ascertained by trained physicians (the registry investigators).

For each case, the registry investigators collected clinical, laboratory and electrocardiographic data from the patient's medical records. The patient's symptoms were recorded: "typical symptoms" were defined as chest pain lasting for more than 20 minutes or crescendo angina; non-typical symptoms were defined as other symptoms than typical ones; and "major complications" were defined as resuscitated cardiac arrest, acute pulmonary oedema, or cardiogenic shock. The value of the left ventricular ejection fraction (LVEF, regardless of the measurement method)

was collected from the hospital records. The LVEF was classified as normal if it was above 50%, moderately impaired if it was between 35% and 50%, and impaired if it was below 35%. Electrocardiograms were coded as "ST+" for the occurrence of a new Q-wave, a new left bundle-branch block (LBBB), and/or ST elevation, "non-ST+" for other repolarization abnormalities, or "unclassifiable" (for pacemakers, interventricular block, complete LBBB, Wolf-Parkinson-White syndrome, ventricular fibrillation, or previous LBBB). The plasma troponin concentration during the hospital stay was classified as "positive" if it was at least twice the laboratory's upper limit, "equivocal" if it was between 1 and 2 times the laboratory's upper limit; and "normal" if it was below the laboratory's upper limit. The ACS type was defined as STEMI for an ST+ event with a positive troponin assay, NSTEMI for a non-ST+ event with a positive troponin assay, UA for a non-ST+ event and an equivocal or normal troponin assay, and "other and missing" for a ST+ event with an equivocal or normal troponin assays (21%), an unclassifiable or missing ECG (29%), missing data on troponin (44%), or missing data on both the ECG and troponin (6%).

Study population

Residents of the three areas covered by the French MONICA registries were included if they experienced an incident ACS between January 1, 2009, and December 31, 2016 (the index event) and were alive on discharge from hospital. Patients with a history of coronary disease (acute MI, ischemic cardiopathy, percutaneous intervention, or coronary artery bypass graft) in the medical records and the registry database were excluded from the present analysis.

Outcomes

A recurrent ACS was defined as the first ACS (STEMI, NSTEMI, or UA) to occur at any time after the index event, i.e. during the follow-up period between January 1, 2009, and December 31,

2017. Recurrent ACSs could be either non-fatal (the patient was alive on discharge) or fatal (coronary death out of hospital or in hospital). A fatal recurrent ACS was defined as a fatal coronary death, regardless of any non-fatal recurrences during the follow-up period.

Statistical methods

In a descriptive analysis, patients were categorized into three 10-y age groups: 35-54, 55-64, and 65-74 years of age. Qualitative variables were compared using a chi-squared test and Fisher's exact test. Quantitative variables were compared using Student's t-test. Survival time was calculated as the time interval between the onset of symptoms of the index ACS and the date of the first recurrent ACS (second ACS), the end of the study period, or exit from registry monitoring (mainly due to attainment of the age limit of 75) - whichever came first. For fatal recurrent ACSs, the survival time was also calculated as the time from the onset of symptoms of the index ACS to the date of the fatal recurrent ACS. Similar censoring rules were applied. The cumulative probabilities (CPs) [95% confidence interval (CI)] were calculated using the Kaplan-Meier method. Logistic regression models adjusted for age, sex, center, and ACS types were built to assess the relationships between variables of interest on one hand and recurrent ACS or fatal recurrent ACS on the other. Lastly, only variables significantly associated with the risk of recurrent ACS or fatal recurrent ACS were included in the multivariate regression model.

The qualitative characteristics of the index event vs. the recurrence were compared in McNemar's test for paired samples. Lastly, for patients with recurrence, the time between the index ACS and the recurrent ACS was depicted in a box plot and compared using Kruskal-Wallis test. The rates of recurrent ACS and fatal recurrent ACS were calculated with the number of recurrent ACS as the numerator and the number of incident ACS

patients as the denominator; these rates were then compared in a Cochran-Armitage test. The threshold for statistical significance was set to 5%. Statistical analyses were performed using R^{*} software (version 3.5) [18].

Ethics

Implementation of the French MONICA registries had been approved by the French National Registry Committee (Paris, France). The present study was registered with the French National Data Protection Commission (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (Paris, France)). All patients were informed that their data could be used for research purposes, as approved by the research ethics committee. All data were anonymized prior to analysis.

RESULTS

A total of 15,739 index incident ACSs was included in the analyses. Of the 15,739 patients, 3,667 (23%) were women (M/W sex ratio: 3:1) (Supplementary table 1). The mean age at the time of the first ACS was 58.2. During the acute phase, non-typical symptoms were observed in 4,426 patients (28%), and major complications were observed in 1,269 patients (8%). 45% of the ACSs were classified as STEMI, and 38% were classified as NSTEMI. The LVEF was normal for 7,403 patients (47%), moderately impaired for 1,881 (12%) and impaired for 420 (3%).

The first recurrent ACS

The study comprised a total of 63,777 patient-years of follow-up. The median [interquartile range] duration of follow-up was 3.8 [1.6-6.0] years, and the maximum duration was 9 years. In total, there were 1,963 recurrent ACSs: 1625 (82.8%) were non-fatal, and 338 (17.2%) were fatal. The median time to first recurrence was 0.8 years [0.2-2.5 years] overall, 0.9 years [0.2-2.7 years] for men, and 0.6 years [0.2-2.0 years] for women ($p < 0.01$) (Supplementary Figure 1). The cumulative probability of recurrent ACS was 6.7% [6.3-7.1%] at 1 year and then stabilized at around

1.5% per year, giving 5- and 9-year cumulative probabilities of recurrent ACS of 13.4% [12.8-14.0%] and 18.4% [17.4-19.5%], respectively (Figure 1a). The 9-year cumulative probabilities of recurrent ACS were 18.5% [16.9-19.9%] for STEMI, 17.8% [16.0-19.5%] for NSTEMI and 17.2% [13.9-20.4%] for UA (Figure 1b).

The risk of recurrence did not significantly differ from one type of ACS to another. Our multivariate analysis indicated that patients with recurrent ACS were more likely to have major complications (odds ratio (OR) = 1.59 [1.34-1.89]) and a lower LVEF at the time of the index event (LVEF <35%; OR = 2.13 [1.61-2.79]) (Table 1).

The annual recurrence rates fell from 7.4% in 2009 to 4.0% in 2016 ($p < 0.001$ in a Cochran-Armitage test; curve slope = $-0.34\%/year$) (Supplementary figure 2). Sensitivity analyses also showed a significant decrease in the annual recurrence rates between 2009 and 2015 ($p = 0.01$).

Characteristics of the recurrent events

Compared with the incident event, the recurrent event was more likely to feature non-typical symptoms (31% vs. 41%, respectively; $p < 0.001$), major complications (13% vs 15%; $p < 0.001$), NSTEMI (36% vs 39%; $p < 0.001$) and UA (9% vs 22%; $p < 0.001$) (Table 2). Indeed, patients with an index STEMI or NSTEMI were more likely to experience a recurrent NSTEMI event (38% and 45%, respectively), and patients with an index UA were more likely to have a recurrent UA (39%) (Table 3).

Fatal recurrent ACS

In total, there were 404 fatal recurrent events - some of which were preceded by non-fatal recurrences. The cumulative probability [95%CI] of fatal recurrent ACS was 1.4% [1.2-1.5%] at 1 year and then stabilized at around 0.4% per year (Supplementary Figure 3), with 5- and 9- year cumulative probabilities of fatal recurrent ACS of 2.7% [2.3-3.0%] and 4.3% [3.6-4.9%], respectively

(Figure 1c). The 9-year cumulative probabilities of recurrent ACS were 4.2% [3.3-5.1%] for STEMI, 4.1% [3.0-5.1%] for NSTEMI and 3.3% [1.7-4.9%] for UA (Figure 1d).

The risk of fatal recurrence did not differ significantly from one type of ACS to another. The patients with a fatal recurrent event were older (OR = 1.14 [1.07-1.21] by 5 years), more likely to have non-typical symptoms (OR = 1.70 [1.34-2.17]) and more likely to have major complications (OR = 3.03 [2.29-3.99]), and had a lower LVEF at the index event ($1.41 < OR < 7.47$) than the patients without recurrence (Supplementary Tables 3 and 4).

There was no significant difference in the annual fatal recurrence rates between 2009 and 2016 ($p > 0.9$ in a Cochran-Armitage test, curve slope = $-0.09\%/year$) (Supplementary figure 2).

DISCUSSION

During the 9-year follow-up period, 18.4% of the patients experienced recurrent ACS (non-fatal in $\sim 83\%$ of the cases and fatal in $\sim 17\%$). The most frequent forms of recurrence were NSTEMI (after an incident STEMI or NSTEMI) and UA (after an incident UA). Major complications in the acute phase and (especially) an impaired LVEF (but not the type of ACS) were associated with a higher risk of recurrence.

The 9-year cumulative probabilities were 18.4% for recurrent ACS and 4.3% for fatal recurrent ACS. These probabilities were more pronounced during the first year and then stabilized at 1.5% per year and 0.3% per year, respectively. These results (i) confirm that the period immediately after an acute ischemic event is critical for the prognosis and survival, and (ii) emphasize the importance of follow-up and strict adherence to secondary prevention measures and treatments - particularly during the first year after an incident event. The results of the present study are in line with earlier reports of changes in the prognosis after ACS. Among high-cardiovascular-risk

patients in the REACH database [7] (before 2008), the cumulative incidence for the combined non-fatal MI, non-fatal stroke, or cardiovascular death was 14% at 4 years; however, the REACH outcome was not strictly comparable with our recurrent outcome. In Swedish national registries, after a first MI, the cumulative incidence for the combined non-fatal MI, non-fatal stroke, or cardiovascular death was 18.3% at one year and 20% in the following 3 years in patients without events during the first year (before 2011) [8]. Other studies have described a high morbidity rate among ACS survivors [6,9]; this highlights the morbidity and mortality burden of complications, despite the application of secondary prevention [19]. Our study produced up-to-date data on the long-term coronary prognosis in a representative sample of survivors of a first-ever ACS, by subtype (STEMI/NSTEMI/UA).

The one-year rate for the recurrence of ACS (either fatal or non-fatal) fell steadily from 7.4% in 2009 to 4.0% in 2016. Since the middle of the last century, coronary heart disease rates have been decreasing constantly as a result of better management of risk factors, better acute-phase medical care, and more effective secondary prevention. Our present results extend this observation to recurrent ACS and thus show that recurrence rates are also falling over time; this might be due (at least in part) to better medical care [3].

The cumulative probabilities of non-fatal and fatal recurrent ACS were highest for STEMI, followed by NSTEMI and then UA. However, our multivariate analysis indicated that the diagnosis was not associated with the risk of recurrence. In contrast, major complications (i.e. resuscitated cardiac arrest, acute lung edema, or cardiogenic shock) and impaired LVEF were associated with an increased risk of non-fatal and fatal recurrence - suggesting that the severity of the index ACS predicts the short-term risk of recurrence. This

observation is in line with some published studies[15,16] and emphasizes the importance of targeting therapeutic innovations for patients with impaired LVEF. The European Society of Cardiology is now recommending for these patients, to be treated with gliflozine, to introduce major therapeutic classes as soon as possible (without prioritization) [20] and to set up national policies on promoting cardiac rehabilitation[21].

We also observed that non-typical symptoms were associated with a higher risk of fatal recurrence. Non-typical symptoms might be linked to delayed treatment and thus a higher risk of mortality [22-25]. Furthermore, non-typical symptoms are also more frequent in diabetic patients [1,26], which might contribute to increase in risk[27,28-30]. Lastly, postponement of angioplasty after hospital discharge was also associated with an increased risk of recurrence - possibly due to multiple atheromatous lesions (found in 80% of patients) or a worsening in the patient's general condition that postponed angioplasty and increased the risk.

In agreement with other reports [24,31], the incident and recurrent events differed in their characteristics. A recurrent ACS was more likely to be NSTEMI and UA than the incident episode was. Indeed, the most frequent forms of recurrence were NSTEMI (after an incident STEMI or NSTEMI) and UA (after an incident UA). The observations might be related to greater awareness of the symptoms of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease, leading to the earlier management of recurrence or the implementation of secondary prevention (with statins and antiplatelets agents, for example) of complete occlusion and transmural infarction.

Our study had several strengths. Firstly, it was a population-based study that included all the cases occurring out of hospital or in university hospitals, regional hospitals, and public- and

private-sector clinics in the three geographical areas. Secondly, and in line with the MONICA registries' procedures, each case was adjudicated by the registries' trained physicians; this probably helped to avoid misclassification of the event [32]. The total sample comprised 15,739 highly specific incident ACSs. Lastly, the long follow-up period allowed us to observe a large number of recurrences.

However, the study also had several limitations. Firstly, the age limit for inclusion in the registry was 74. Accordingly, patients aged 65-74 presenting with a first ACS were excluded from registry surveillance at the age of 75 - resulting in a shorter follow-up time than for younger patients. This affected the estimate of the cumulative incidence but not the analysis of the associated risks. Lastly, we adjusted for age, sex, center and ACS types but we could not consider other confounding factors with a potential influence on recurrent events. In particular, we did not have any information on risk factors or secondary prevention after the ACS.

In conclusion, the recurrence rate after an incident ACS remained high (~20%) in France, and the risk of recurrence did not depend on the etiology of the first event. These results emphasize the importance of strengthening secondary prevention and targeting patients with impaired LVEF – a major risk factor for recurrence.

References

[1] Wang Y, Leifheit E, Normand ST, Krumholz HM. Association Between Subsequent Hospitalizations and Recurrent Acute Myocardial Infarction Within 1 Year After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):e014907

[2] Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial

Infarction. *Circ J* 2013; 77(2): 439–446.

[3] Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(3): 274–280.

[4] Montaye M, Bingham A, Arveiler D, Ruidavets J-B, Ducimetière P, Haas B, et al. Interregional differences in the clinical, biological and electrical characteristics of first acute coronary events in France: results from the MONICA registries. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20(2): 275–282.

[5] Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrières J, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(1): 117–122.

[6] Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circ: Cardiovascular Qual Outcomes* 2012; 5(4): 532–540.

[7] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304(12): 1350-7.

[8] Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1163–1170.

[9] Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen A-M, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M, Hilmar Gislason G. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4(1): 25–35.

[10] Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The Changing Epidemiology of Myocardial

- Infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. *Am J Med* 2015; 128(2): 144–151.
- [11] Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, Witassek F, Urban P, Stauffer J-C, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *J Cardiol* 2016; 68(6): 498–503.
- [12] Shotan A, Blondheim DS, Gottlieb S, Kazatsker M, Frimerman A, Shochat M, et al. Comparison of Outcome of Recurrent Versus First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from National Israel Surveys 1998 to 2006). *Am J Cardiol* 2011; 107(12): 1730–1737.
- [13] Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Poor outcome after recurrent acute myocardial infarction: A plea for optimal secondary prevention. *Int J Cardiol* 2011; 147(2): 298–300.
- [14] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424.
- [15] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1883–1893.
- [16] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008.
- [17] Amouyel P, Arveiler D, Cambou J-P, Montaye M, Ruidavets J-B, Bingham A, et al. Myocardial Infarction Case-Fatality Gradient in Three French Regions: The Influence of Acute Coronary Care. *Int J Epidemiol* 1994; 23(4): 700–709.
- [18] R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.r-project.org/>.
- [19] Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2755–2764.
- [20] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726.
- [21] Piccard M, Roussot A, Cottinet J, Cottin Y, Zeller M, Quantin C. Spatial distribution of in- and out-of-hospital mortality one year after acute myocardial infarction in France. *Am J Prev Cardiol* 2020; 2: 100037.
- [22] Canto AJ, Kiefe CI, Goldberg RJ, Rogers WJ, Peterson ED, Wenger NK, et al. Differences in symptom presentation and hospital mortality according to type of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 163(4): 572–579.
- [23] Wechkunanukul K, Grantham H, Clark RA. Global review of delay time in seeking medical care for chest pain: An integrative literature review. *Austr Crit Care* 2017; 30(1): 13–20.
- [24] Kirchberger I, Heier M, Golüke H, Kuch B, von Scheidt W, Peters A, et al. Mismatch of presenting symptoms at first and recurrent acute myocardial infarction. From the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(4): 377–384.
- [25] De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circ* 2004; 109(10): 1223–1225.
- [26] Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol* 2019; 56(3): 331–339.
- [27] Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Andersson T, Ahlbom A, de Faire U. Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology

Program (SHEEP). *Eur J Card Prev Rehabil* 2007; 14(4): 532–537.

[28] DeVon HA, Penckofer S, Larimer K. Midwest Nursing Research Society Sage Best Paper Award: The Association of Diabetes and Older Age With the Absence of Chest Pain During Acute Coronary Syndromes. *West J Nurs Res* 2008; 30(1): 130–144.

[29] Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, Diaz R, Gerstein HC, Køber LV, et al. Retinopathy, Neuropathy, and Subsequent Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome in the ELIXA: The Importance of Disease Duration. *J Diabetes Res* 2018; 1–9.

[30] Ram E, Sternik L, Klempfner R, Iakobishvili Z, Fisman EZ, Tenenbaum A, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the mortality risk after acute coronary syndrome treated with coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 86.

[31] Shen L, Shah BR, Nam A, Holmes D, Alexander KP, Bhatt DL, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2014; 167(6): 840–845.

[32] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of

trends in survival and coronary y-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353(9164): 1547–1557.

Figure legends

Figure 1a. The cumulative incidence of recurrent ACS, 2009-2017

Figure 1b. The cumulative incidence of recurrent ACS by type, 2009-2017

Figure 1c. The cumulative incidence of fatal recurrent ACS, 2009-2017

Figure 1d. The cumulative incidence of fatal recurrent ACS, by type, 2009-2017

Supplementary Figure 1. Time to first recurrence, overall and by sex

Supplementary Figure 2. Fatal and non-fatal recurrence rates at 1 year, by incident year

Supplementary Figure 3. The 1-year cumulative incidence of fatal recurrent ACS, 2009-2017

Supplemental Material

Supplementary tables: 4

Supplementary figures: 3

Table 1. Multivariate regression model of the risk of recurrence

		N	Multivariate regression model		
			OR*	95% CI	p
Sex					
	Male	1 438	Reference		
	Female	452	0.99	[0.88-1.12]	0.899
Age	(5-year increments)		0.98	[0.96-1.01]	0.216
Symptoms					
	Typical	1 281	Reference		
	Non-typical	586	1.10	[0.98-1.23]	0.131
	No pain	23	1.31	[0.78-2.08]	0.273
Major complications					
	No	1 651	Reference		
	Yes	239	1.59	[1.34-1.89]	<0.001
ACS type					
	NSTEMI	691	Reference		
	STEMI	876	1.00	[0.90-1.12]	0.968
	Unstable angina	170	1.00	[0.83-1.19]	0.988
Left ventricular function					
	>50%	718	Reference		
	35-50%	88	1.26	[1.06-1.49]	<0.01
	<35%	245	2.13	[1.61-2.79]	<0.001
	Missing	839	1.94	[1.70-2.22]	<0.001
Coronary bypass					
	No	1 843	Reference		
	Yes	47	0.63	[0.45-0.87]	<0.01
Angioplasty on hospital discharge					
	No	1 680	Reference		
	Yes	210	1.31	[1.11-1.54]	<0.01

OR: odds ratio; CI: confidence interval; N: number of events;

*: adjusted for the center and all other factors shown

Table 2. Comparison of the incident event with the first recurrence

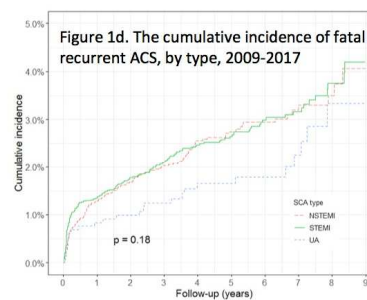
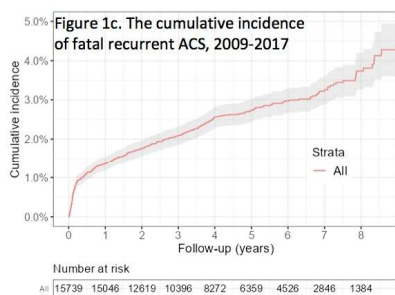
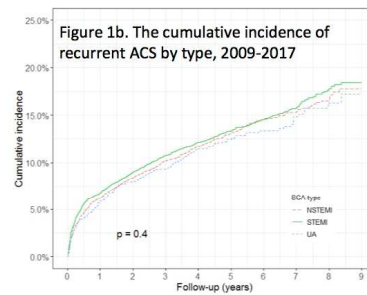
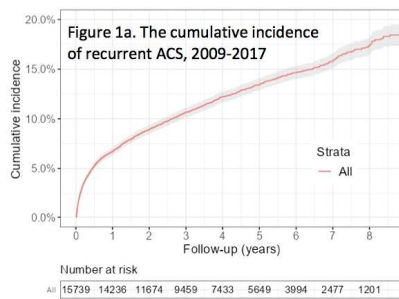
	Incident episode		Recurrent episode		p
	(n=1.963)				
Symptoms, n(%)					<0.001
Typical	1 300	(66.2)	962	(49.0)	
Non-typical	610	(31.1)	796	(40.6)	
No pain	23	(1.2)	34	(1.7)	
Missing	30	(1.5)	171	(8.7)	
Major complications, n(%)					<0.001
Yes	246	(12.6)	298	(15.2)	
No	1 691	(86.1)	1 506	(76.7)	
Missing	26	(1.3)	159	(8.1)	
- Resuscitated cardiac arrest, n(%)	94	(4.8)	110	(5.6)	0.097
- Acute pulmonary oedema, n(%)	116	(5.9)	165	(8.4)	<0.001
- Cardiogenic shock, n(%)	92	(4.7)	118	(6.0)	0.003
Syncope, n(%)	53	(2.7)	40	(2.0)	0.653
Dyspnea, n(%)	425	(21.7)	474	(24.1)	<0.001
Collapse, n(%)	301	(15.3)	244	(12.4)	0.082
ACS type, n(%)					<0.001
STEMI	898	(45.7)	316	(16.1)	
NSTEMI	707	(36.0)	769	(39.2)	
Unstable angina	174	(8.9)	436	(22.2)	
Other and missing	184	(9.4)	442	(22.5)	

Table 3. Distribution of diagnoses for incident events and recurrent events

Index (Incident)	Recurrence		STEMI		NSTEMI		UA		Other and missing		Out-of-hospital deaths		p	Adjusted p*
	(n=898)	(n=316)	(n=316)	(n=769)	(n=769)	(n=436)	(n=281)	(n=161)						
STEMI	(n=898)	169 (18.8)	338 (37.6)	190 (21.2)	128 (14.3)	73 (8.1)	<0.001	<0.001						
NSTEMI	(n=707)	102 (14.4)	320 (45.3)	142 (20.1)	80 (11.3)	63 (8.9)								
UA	(n=174)	24 (13.8)	48 (27.6)	68 (39.1)	23 (13.2)	11 (6.3)								

* : adjusted for sex, age, and center

12



SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Table 1. Baseline characteristics of recurrent and non-recurrent patients

	No recurrence (n=13.776)	Recurrence (n=1.963)	p	Adjusted p*
Sex, n(%)			0.488	0.477 [†]
Men	10 579 (76.8)	1 493 (76.1)		
Women	3 197 (23.2)	470 (23.9)		
Age, mean (sd)	58.23 (9.6)	58.19 (9.70)	0.858	0.690 [†]
Age, n(%)			0.509	0.585 [†]
35-54 years	5 228 (38.0)	738 (37.6)		
55-64 years	4 737 (34.4)	658 (33.5)		
65-74 years	3 811 (27.7)	567 (28.9)		
Center, n(%)			<0.001	<0.001 [§]
North	3 996 (29.0)	606 (30.9)		
East	5 037 (36.6)	787 (40.1)		
South-west	4 743 (34.4)	570 (29.0)		
Typical symptoms, n(%)			0.001	0.009
Typical	9 767 (70.9)	1 300 (66.2)		
Non-typical	3 816 (27.7)	610 (31.1)		
No pain	124 (0.9)	23 (1.2)		
Missing	69 (0.5)	30 (1.5)		
Major complications, n(%)			<0.001	<0.001
Yes	1 023 (7.4)	246 (12.5)		
No	12 707 (92.2)	1 691 (86.1)		
Missing	46 (0.3)	26 (1.3)		
- Resuscitated cardiac arrest, n(%)	526 (3.8)	94 (4.8)	0.038	0.082
- Acute pulmonary oedema, n(%)	400 (2.9)	116 (5.9)	<0.001	<0.001
- Cardiogenic shock, n(%)	300 (2.2)	92 (4.7)	<0.001	<0.001
Syncope, n(%)	236 (1.7)	53 (2.7)	0.003	0.005
Dyspnea, n(%)	2 057 (14.9)	425 (21.7)	<0.001	<0.001
Collapse, n(%)	2 043 (14.8)	301 (15.3)	0.449	0.812
ACS type, n(%)			0.002	0.002
STEMI	6 219 (45.1)	898 (45.7)		
NSTEMI	5 316 (38.6)	707 (36.0)		
UA	1 271 (9.2)	174 (8.9)		
Other and missing	970 (7.0)	184 (9.4)		
Left ventricular function, n(%)			<0.001	<0.001
<35%	328 (2.4)	92 (4.7)		
35-50%	1 621 (11.8)	260 (13.2)		
>50%	6 659 (48.3)	742 (37.8)		
Missing	5 168 (37.5)	869 (44.3)		
Angioplasty, n(%)	10 689 (77.6)	1 513 (77.1)	0.677	0.862
Coronary bypass, n(%)	507 (3.7)	49 (2.5)	0.01	0.005
Angioplasty on hospital discharge, n(%)	1 222 (8.9)	213 (10.9)	0.004	0.007
Coronary bypass on hospital discharge, n(%)	369 (2.7)	59 (3.0)	0.425	0.406

* : adjusted for sex, age, center, and ACS type;

† : adjusted for age, center, and ACS type; ‡ : adjusted for sex, center, and ACS type;

§ : adjusted for sex, age, and ACS type; || : adjusted for sex, age, and center

Supplementary Table 2. Baseline characteristics of fatal and non-fatal recurrences

	Recurrence (n=1.963)	Non-fatal (n=1.555)	Fatal (n=404)	p	Adjusted p*
Sex, n(%)				0,251	0,884 [†]
Men	1 493 (76,1)	1 192 (76,7)	298 (73,8)		
Women	470 (23,9)	363 (23,3)	106 (26,2)		
Age, mean (SD)	58,19 (9,70)	57,32 (9,79)	61,51 (8,60)	<0,001	<0,001 [‡]
Age, n(%)				<0,001	<0,001 [‡]
35-54 years	738 (37,6)	640 (41,2)	98 (24,3)		
55-64 years	658 (33,5)	508 (32,7)	147 (36,4)		
65-74 years	567 (28,9)	407 (26,2)	159 (39,4)		
Center, n(%)				0,001	0,002 [§]
North	606 (30,9)	450 (28,9)	156 (38,6)		
East	787 (40,1)	639 (41,1)	144 (35,6)		
South-west	570 (29,0)	466 (30,0)	104 (25,7)		
Typical symptoms, n(%)				<0,001	<0,001
Typical	1 300 (66,2)	1 105 (71,1)	193 (47,8)		
Non-typical	610 (31,1)	417 (26,8)	192 (47,5)		
No pain	23 (1,2)	11 (0,7)	12 (3,0)		
Missing	30 (1,5)	22 (1,4)	7 (1,7)		
Major complications, n(%)				<0,001	<0,001
Yes	246 (12,5)	132 (8,5)	114 (28,2)		
No	1 691 (86,1)	1 401 (90,1)	287 (71,0)		
Missing	26 (1,3)	22 (1,4)	3 (0,7)		
- Resuscitated cardiac arrest, n(%)	94 (4,8)	46 (3,0)	48 (11,9)	<0,001	<0,001
- Acute pulmonary oedema, n(%)	116 (5,9)	63 (4,1)	53 (13,1)	<0,001	<0,001
- Cardiogenic shock, n(%)	92 (4,7)	39 (2,5)	53 (13,1)	<0,001	<0,001
Syncope, n(%)	53 (2,7)	31 (2,0)	22 (5,4)	<0,001	<0,001
Dyspnea, n(%)	425 (21,7)	284 (18,3)	141 (34,9)	<0,001	<0,001
Collapse, n(%)	301 (15,3)	218 (14,0)	82 (20,3)	0,003	0,020
Acute coronary syndrome type, n(%)				0,114	0,239
STEMI	898 (45,7)	712 (45,8)	183 (45,3)		
NSTEMI	707 (36,0)	560 (36,0)	147 (36,4)		
UA	174 (8,9)	147 (9,5)	27 (6,7)		
Other and missing	184 (9,4)	136 (8,7)	47 (11,6)		
Left ventricular function, n(%)				<0,001	<0,001
<35%	92 (4,7)	44 (2,8)	48 (11,9)		
35-50%	260 (13,2)	196 (12,6)	62 (15,3)		
>50%	742 (37,8)	639 (41,1)	101 (25,0)		
Missing	869 (44,3)	676 (43,5)	193 (47,8)		
Angioplasty, n(%)	1 513 (77,1)	1 260 (81,0)	249 (61,6)	<0,001	<0,001
Coronary bypass, n(%)	49 (2,5)	34 (2,2)	15 (3,7)	0,118	0,086
Angioplasty at hospital discharge, n(%)	213 (10,9)	187 (12,0)	26 (6,4)	0,002	<0,001
Coronary bypass at hospital discharge, n(%)	59 (3,0)	42 (2,7)	17 (4,2)	0,136	0,371

* : adjusted for sex, age, center, ACS type, and number of recurrences

[†] : adjusted for age, center, ACS type, and number of recurrences; [‡] : adjusted for sex, center, ACS type, and number of recurrences

[§] : adjusted for sex, age, ACS type, and number of recurrences; ^{||} : adjusted for sex, age, center, and number of recurrences

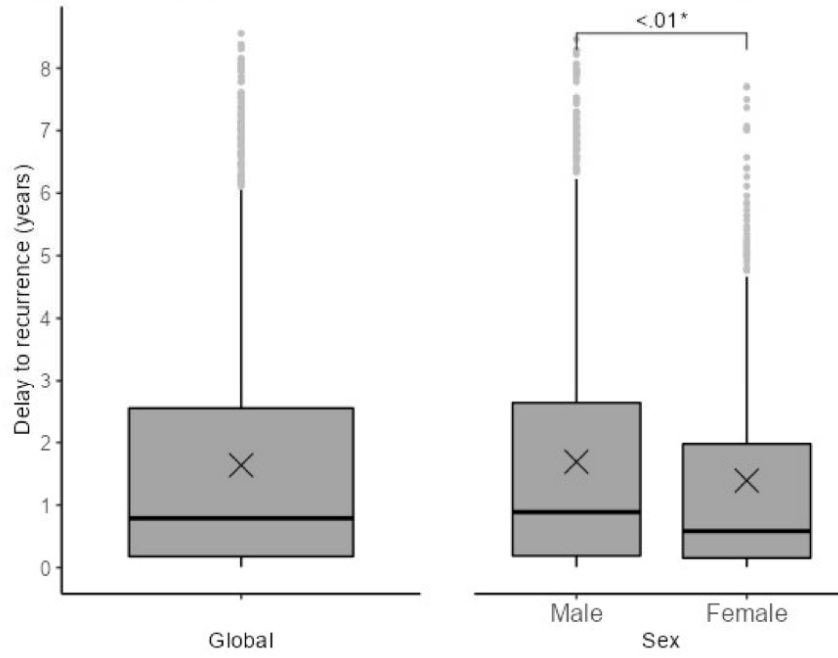
Supplementary Table 3. Multivariate regression model of the risk of fatal recurrence

		N	Multivariate model		
			OR*	95% CI	p
Sex					
	Men	286	Reference		
	Women	99	0,82	[0.63-1.05]	0,124
Age	(by 5 years)		1,14	[1.07-1.21]	<0.001
Symptoms					
	Typical	190	Reference		
	Non-typical	183	1,70	[1.34-2.17]	<0.001
	No pain	12	2,92	[1.38-5.53]	<0.01
Major complications					
	No	275	Reference		
	Yes	110	3,03	[2.29-3.99]	<0.001
ACS type					
	NSTEMI	143	Reference		
	STEMI	176	1.07	[0.84-1.37]	0,567
	Unstable angina	25	0.7	[0.45-1.08]	0,130
Left ventricular function					
	>50%	95	Reference		
	35-50%	59	2,04	[1.41-2.92]	<0.001
	<35%	47	4,90	[3.17-7.47]	<0.001
	Missing	184	2,81	[2.08-3.84]	<0.001
Angioplasty					
	No	145	Reference		
	Yes	240	0,51	[0.40-0.67]	<0.001
Coronary bypass					
	No	371	Reference		
	Yes	14	0,50	[0.25-0.90]	<0.05
Angioplasty on hospital discharge					
	No	359	Reference		
	Yes	26	0,82	[0.53-1.21]	0,344
Coronary bypass on hospital discharge					
	No	368	Reference		
	Yes	17	0,96	[0.52-1.62]	0,872

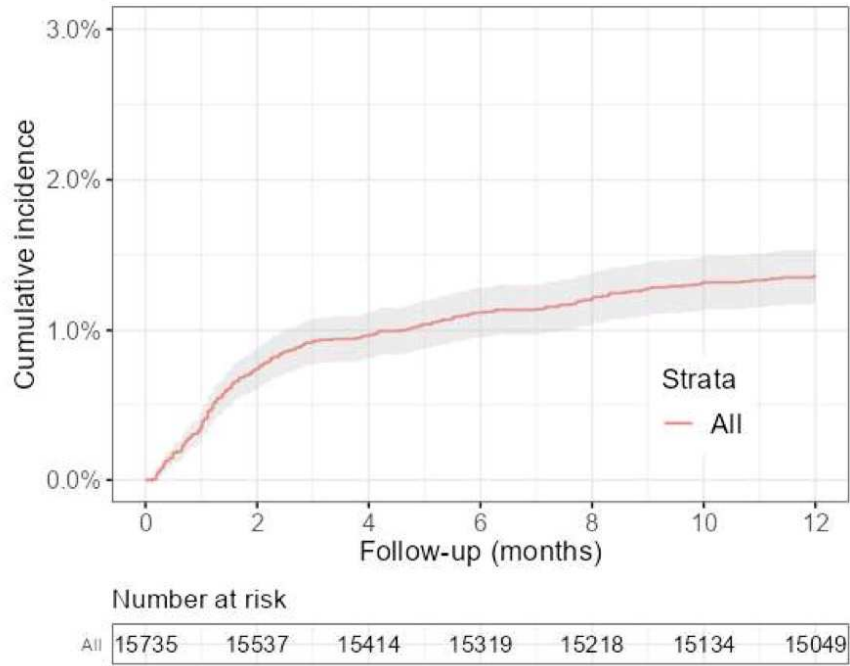
OR: odds ratio; CI: confidence interval; N: number of events;

*: adjusted for the center and all other factors shown

Supplementary Figure 1. Time to first recurrence, overall and by sex



Supplementary Figure 2. The 1-year cumulative incidence of fatal recurrent ACS, 2009-2017



RESEARCH ARTICLE

Comparison of clinical profiles and care for patients with incident versus recurrent acute coronary syndromes in France: Data from the MONICA registries

Suzanne Machta¹, Victoria Gauthier¹, Jean Ferrières^{2,3,4}, Michèle Montaye², Samantha Huo Yung Kai^{3,4,5}, Stefy Gbokou⁶, Katia Biasch⁶, Marie Moitry^{6,7}, Philippe Amouyel¹, Jean Dallongeville¹, Aline Meirhaeghe^{1*}

1 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167 - RID-AGE - Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Lille, France, **2** Department of Cardiology, Toulouse Rangueil University Hospital, Toulouse, France, **3** Inserm UMR 1295, CERPOP, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France, **4** Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, INSERM UMR 1027, Toulouse, France, **5** Department of Epidemiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France, **6** Department of Epidemiology and Public Health, University of Strasbourg, Strasbourg, France, **7** Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

* aline.meirhaeghe@pasteur-lille.fr



OPEN ACCESS

Citation: Machta S, Gauthier V, Ferrières J, Montaye M, Huo Yung Kai S, Gbokou S, et al. (2022) Comparison of clinical profiles and care for patients with incident versus recurrent acute coronary syndromes in France: Data from the MONICA registries. PLoS ONE 17(2): e0263589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589>

Editor: Carmine Pizzi, University of Bologna, ITALY

Received: June 9, 2021

Accepted: January 23, 2022

Published: February 14, 2022

Copyright: © 2022 Machta et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data cannot be made publicly available due to restrictions concerning participant confidentiality, imposed by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (<https://www.cnil.fr/>)). Proposals to access data from this study can be submitted to the corresponding author or to [Register: cardiopathies@pasteur-lille.fr](mailto:cardiopathies@pasteur-lille.fr) and the data may thus be made available upon reasonable request.

Abstract

Background

Recurrence is common after an acute coronary syndrome (ACS). In order to better assess the prognosis for patients with ACS, we compared clinical profiles, treatments, and case fatality rates for incident vs. recurrent ACS.

Methods

We enrolled 1,459 men and women (age: 35–74) living in three geographical areas covered by French MONICA registries and who had been admitted to hospital for an ACS in 2015/2016. We recorded and compared the clinical characteristics and medical care for patients with an incident vs. a recurrent ACS.

Results

Overall, 431 (30%) had a recurrent ACS. Relative to patients with an incident ACS, patients with recurrence were older ($p < 0.0001$), had a greater frequency of NSTEMI or UA ($p < 0.0001$), were less likely to show typical symptoms ($p = 0.045$), were more likely to have an altered LVEF ($p < 0.0001$) and co-morbidities. Angioplasty was less frequently performed among patients with recurrent than incident NSTEMI ($p < 0.05$). There were no intergroup differences in the prescription of the recommended secondary prevention measures upon hospital discharge, except for functional rehabilitation more frequently prescribed among incident patients ($p < 0.0001$). Although the crude 1-year mortality rate was higher for recurrent cases (14%) than for incident cases (8%) ($p < 0.05$), this difference was no longer significant after adjustment for age, sex, region, diagnosis category and LVEF.

Funding: This study was funded by Santé Publique France, INSERM and the Institut Pasteur de Lille.

Competing interests: NO authors have competing interests.

Conclusion

Compared with incident patients, recurrent cases were more likely to have co-morbidities and to have suboptimal treatments prior to hospital stay, reinforcing the need for secondary prevention.

Introduction

Between 12% and 42% of patients hospitalized for an acute coronary syndrome (ACS) will have experienced a coronary event previously [1–6]. The few studies to have compared patients with incident vs. recurrent ACS evidenced marked differences in clinical profiles, management, and prognosis [3–10]. Compared with patients hospitalized for an incident event, patients hospitalized for a recurrent ACS generally have higher prevalences of diabetes, hyperlipidemia, hypertension and vascular disease and thus a worse prognosis [3–10].

Most published studies have compared incident and recurrent cases with regard to risk factors, acute-phase clinical care, and mortality rates [1–10]. However, very few studies have explored drug treatments before and after hospital admission and other types of medical care (revascularization, functional rehabilitation etc. . .) in this setting [2,5,8,10]. Furthermore, there were interstudy differences in the inclusion criteria (e.g. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) only) and data sources (hospital databases, cohort studies, clinical trials, and population-based registries) [7–9,11].

The goal of the present study was to compare incident and recurrent cases of ACS with regard to clinical characteristics and care. More precisely, we compared (i) the distribution of the different types of ACS, (ii) the patients' cardiovascular risk factor profiles and their treatments before the acute event, (iii) the care received during the acute phase of the event and at discharge, and (iv) survival 28 days and 1 year after the event. To this end, we analyzed data from the French MONICA population-based registries.

Methods

Population

The study population comprised all men and women aged 35–74 and who had been hospitalized for an ACS between October 1st, 2015, and March 31st, 2016. All the included patients resided in one of the three distinct geographical areas covered by the MONICA registries, each of which covers a population of about one million inhabitants: the Lille urban area in northern France, the Bas-Rhin county in eastern France, and the Haute-Garonne county in south-western France [12]. The registries are part of a national network of registries depending of *Santé Publique France*, the national agency of epidemiological surveillance. The methodology is validated and approved by Santé Publique France and used for national statistics.

The MONICA registries cover all public and private hospitals (including emergency departments) and all hospitalized patients—regardless of the admission department. Multiple sources were cross-checked to ensure exhaustive data collection: discharge letters, computerized lists containing the diagnosis stated upon hospital discharge, emergency department computer lists, death certificates, etc. . . The documentation of ACS was based on the patient's clinical history and hospital records. Clinical diagnoses were obtained from medical records. To be included in the study, patients had to have been hospitalized with one of the following clinical diagnoses: acute myocardial infarction (AMI), acute coronary syndrome (ACS) or unstable

angina (UA). Coronary deaths were also included. Sudden deaths were excluded because clinical, laboratory and electrocardiographic data were often missing. Other nonfatal coronary episodes (such as decompensations of pre-existing coronary heart diseases) and ACS in already hospitalized patients (for another disease than ACS) were also excluded, in order to reduce heterogeneity. Multiple events within a 28-day period were treated as a single event [13]. An incident case was defined as an ACS occurring in a patient with no history of acute or chronic coronary heart disease. A recurrent case was defined as an ACS occurring in a patient with a history of coronary heart disease, at least 28 days after their incident event [14].

Ethical approval

The study was approved by the Advisory Committee on Data Processing in Health Research (*Comité Consultatif sur le Traitement de L'information en Matière de Recherche dans le domaine de la Santé*; reference: 97002.A), the French National Data Protection Commission (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*; reference: 986001v3) and the French National Registry Committee (reference: 2016/11/9). The need for individual consent was waived by the ethics committee, only a general information notice in hospital structures is displayed. All data were fully anonymized before analyses.

Data collection

For each case, the registry investigators collected every week data on clinical, laboratory, electrocardiographic variables, risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes, and smoking status) and cardiovascular or non-cardiovascular comorbidities from the patient's medical records.

Electrocardiograms (ECGs) were coded as (i) 'ST+' for the occurrence of a new Q-wave and/or occurrence of a new left bundle-branch block (LBBB) or the occurrence or presence of ST elevation; (ii) 'non-ST+' for other repolarization abnormalities (such as a negative T wave) and normal ECGs; (iii) 'not classifiable' for patients with a pacemaker, interventricular block, complete atrioventricular block, Wolf-Parkinson-White syndrome, ventricular fibrillation, ventricular rhythm, pre-existing LBBB, or right bundle-branch block, or (iv) 'missing' when the data were missing.

The left ventricular ejection fraction (LVEF) was classified (regardless of the measurement method) as 'normal' if it was above 50%, 'moderately altered' if it was between 35% and 50%, and 'altered' if it was below 35%. If several LVEF measurements were available, only the value recorded nearest to the time of hospital discharge was kept.

Treatments administered before and during the hospital stay and upon discharge (including revascularization therapies like angioplasty, fibrinolysis, and coronary bypass) were also documented.

With regard to the patient's symptoms, 'typical symptoms' were defined as chest pain lasting more than 20 minutes or crescendo angina, and 'major symptoms' were defined as resuscitated cardiac arrest, acute pulmonary oedema, or cardiogenic shock.

Troponin values are looked for in the medical records of the patients. If a rise and/or a decrease in troponin values is described, only the highest troponin value of the peak is recorded and the value is coded as positive (defined as a serum troponin level greater than or equal to twice the laboratory's normal upper limit), negative, or equivocal.

The types of ACS were defined as follows [14]: STEMI corresponded to an ST+ ECG and a positive troponin assay; NSTEMI corresponded to a non-ST+ ECG and a positive troponin assay; UA corresponded to a non-ST+ ECG and a negative troponin assay; "other" events corresponded to patients who had an acute coronary syndrome with an ST+ ECG but with

equivocal or normal troponins (11%) or patients for whom the ECG data was unclassifiable or was missing (36%), or the troponin assay was missing (44%) or both ECG and troponins were missing (9%).

Survival status

Survival 28 days and 1 year after the event was documented whenever possible. Vital status and causes of death were checked (i) in the hospital's medical records, (ii) with the patient's general practitioner, (iii) in the city registry office and (iv) in the MONICA registry database.

Statistical analyses

After having validated the year 2017 in the registry, the statistical analyses were performed. All the study variables were categorical and are presented as the frequency (percentage). Groups were compared using a chi-squared test or (for small sample sizes) Fisher's exact test. All analyses were adjusted for age and sex using a generalized linear model, a cumulative link model or multinomial logistic regression, as appropriate. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method and (when valid) the log-rank test. Adjusted Cox models were performed to assess mortality. All tests were two-sided, and the threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Analyses were performed using RStudio (version 1.2.1335).

Results

The characteristics of hospitalized patients are summarized in Table 1. When considering the 1,459 patients hospitalized for an ACS, there were 1,028 (70%) incident cases and 431 (30%) recurrent cases. There was no significant difference in sex ratio between incident and recurrent cases ($p = 0.15$). Compared with patients with an incident ACS, patients with a recurrent ACS were older, more likely to present with UA (6% vs. 18%, respectively) or NSTEMI (38% vs. 44%, respectively) and less likely to present with STEMI (48% vs. 23%, respectively). Patients with a recurrent ACS were less likely to show typical symptoms (63%) than incident cases (72%); however, there was no significant intergroup difference in the frequency of major symptoms. The proportion of patients with an altered LVEF was higher for recurrent ACS.

Risk factors and comorbidities

Concerning smoking status, recurrent cases were more likely to be former smokers than incident cases (39% vs. 23%, respectively) and less likely to be current smokers (33% vs. 49%, respectively) (Table 2). The prevalence of hypertension, dyslipidemia, obesity, and especially that of diabetes mellitus and complicated diabetes was higher among recurrent cases than among incident cases. Comorbidities such as a history of stroke ($p = 0.0002$), peripheral artery occlusive disease ($p < 0.0001$), aortic aneurysm ($p = 0.038$), and renal failure ($p < 0.0001$) were also significantly more common among recurrent cases.

Medical treatments before the hospital stay and upon discharge

On admission to hospital, platelet aggregation inhibitors, beta-blockers, ACE inhibitors and statins were administered to respectively 86%, 72%, 46% and 74% of the recurrent cases, whereas, as expected, they were dispensed to less than 20% of the incident cases (Fig 1). These proportions were higher upon discharge for recurrent cases: 98%, 87%, 59%, and 91% for platelet aggregation inhibitors, beta-blockers, ACE inhibitors, and statins, respectively. At discharge, there were no significant differences in the recommended treatments for secondary

Table 1. Main characteristics of patients admitted to hospital for an incident or recurrent acute coronary syndrome.

	N (%)	Incident cases	Recurrent cases	p	p*		
	1,459	1,028 (70%)	431 (30%)				
Men	1,129 (77%)	787 (77%)	342 (79%)	0.24	0.15		
35–44 years of age	92 (6%)	82 (8%)	10 (2%)	<0.0001	<0.0001		
45–54 years of age	319 (22%)	252 (25%)	67 (16%)				
55–64 years of age	475 (33%)	359 (35%)	116 (27%)				
65–74 years of age	573 (39%)	335 (33%)	238 (55%)				
STEMI	589 (40%)	492 (48%)	97 (23%)	<0.0001	<0.0001		
NSTEMI	576 (39%)	388 (38%)	188 (44%)				
Unstable angina	143 (10%)	64 (6%)	79 (18%)				
Other events	151 (10%)	84 (8%)	67 (16%)				
Typical symptoms	1,006 (69%)	734 (72%)	272 (63%)			0.005	0.045
Major symptoms:	188 (13%)	128 (12%)	60 (14%)			0.46	0.89
• resuscitated cardiac arrest	103 (7%)	78 (8%)	25 (6%)			0.22	0.3
• acute pulmonary edema	67 (5%)	36 (4%)	31 (7%)			0.002	0.051
• cardiogenic shock	87 (6%)	63 (6%)	24 (6%)	0.68	0.38		
Normal LVEF	970 (66%)	737 (72%)	233 (54%)	<0.0001	<0.0001		
Moderately altered LVEF	266 (18%)	180 (18%)	86 (20%)				
Altered LVEF	83 (6%)	46 (4%)	37 (9%)				
Missing LVEF	140 (10%)	65 (6%)	75 (17%)				
Deceased at 28 days	96 (7%)	56 (5%)	40 (9%)	0.007	0.1		
Deceased at 1 year	131 (9%)	75 (8%)	56 (14%)	0.0004	0.023		

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction; LVEF: Left ventricular ejection fraction.

*Adjusted for age and sex.

Significant p values are indicated in bold type.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.t001>

Table 2. Risk factors and comorbidities in patients admitted to hospital for an incident or recurrent acute coronary syndrome.

	N = 1459	Incident cases	Recurrent cases	p	p*
		1028 (70%)	431 (30%)		
Never smoker	373 (28%)	266 (28%)	107 (28%)	<0.0001	0.0005
Current smoker	595 (44%)	467 (49%)	128 (33%)		
Former smoker	373 (28%)	222 (23%)	151 (39%)		
Hypertension	735 (51%)	448 (44%)	287 (67%)	<0.0001	<0.0001
Dyslipidemia	742 (51%)	422 (41%)	320 (75%)	<0.0001	<0.0001
Diabetes mellitus	401 (28%)	202 (20%)	199 (46%)	<0.0001	<0.0001
Complicated diabetes	86 (6%)	35 (3%)	51 (12%)	<0.0001	<0.0001
Obesity	390 (28%)	250 (25%)	140 (34%)	0.001	0.0004
Previous transient ischemic attack	22 (2%)	11 (1%)	11 (3%)	0.03	0.15
Previous stroke	66 (5%)	29 (3%)	37 (9%)	<0.0001	0.0002
Peripheral artery occlusive disease	132 (9%)	43 (4%)	89 (21%)	<0.0001	<0.0001
Aortic aneurysm	22 (2%)	9 (1%)	13 (3%)	0.002	0.038
Chronic obstructive pulmonary disease	82 (6%)	47 (5%)	35 (8%)	0.007	0.076
Renal failure	102 (7%)	40 (4%)	62 (14%)	<0.0001	<0.0001

*Adjusted for age and sex. Significant p values are indicated in bold type.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.t002>

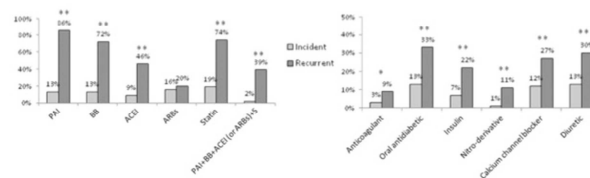


Fig 1. Drug treatments before hospital admission in patients with an incident or recurrent acute coronary syndrome. *p<0.001, **p<0.0001, after adjustment for sex and age. PAI: Platelet aggregation inhibitor; BB: Beta-blocker; ACEI: Angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARBs: Angiotensin receptor blockers; S: Statin.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.g001>

prevention (i.e. beta-blockers/platelet aggregation inhibitors/statins/ACE inhibitors) between incident and recurrent cases (Fig 2).

Other treatments (such as insulin, orally administered antidiabetics and diuretic drugs) were more frequently prescribed in recurrent than in incident cases before the hospital stay (Fig 1). This is consistent with a higher prevalence of diabetes, hypertension, and renal failure in patients with a recurrent ACS (Table 2). Similar differences persisted between the two patient groups at discharge (Fig 2). Of note, recurrent patients with diabetes were treated with insulin at least twice as often as incident patients with diabetes, both before the hospital stay and at discharge. Last, upon discharge and after adjustment for sex and age, functional rehabilitation was more frequently prescribed for incident cases than for recurrent cases (44% vs. 17%, respectively) (Fig 2).

Revascularization therapy

When considering STEMI/UA, there was no significant difference between incident and recurrent cases with regard to the incidence of revascularization therapy during the hospital stay and at discharge (Table 3). In contrast, in NSTEMI, angioplasty was significantly less frequent in recurrent cases than in incident cases during the hospital stay (63% vs 74%, respectively, p = 0.015) and upon discharge (7% vs 14%, respectively, p = 0.038).

Survival outcome

The 28-day and 1-year survival rates were both lower (p = 0.0073 and p = 0.00037, respectively) in recurrent than in incident patients (Fig 3). The mortality rates were 9% vs 5% at 28 days and 14% vs 8% at 1 year, in recurrent and in incident patients, respectively (Table 1). However, the adjusted hazard ratios [95% CI] for the 28-day and 1-year mortality were no longer different

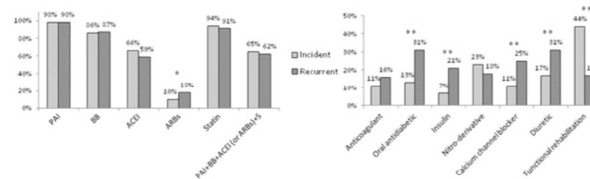


Fig 2. Drug treatments upon hospital discharge in patients with an incident or recurrent acute coronary syndrome. *p<0.05, **p<0.0001, after adjustment for sex and age. PAI: Platelet aggregation inhibitor; BB: Beta-blocker; ACEI: Angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARBs: Angiotensin receptor blockers; S: Statin.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.g002>

Table 3. Reperfusion therapy during the hospital stay and at discharge in patients admitted to hospital for an incident or recurrent acute coronary syndrome, according to the type of event (STEMI, NSTEMI, UA, and other events).

		STEMI					NSTEMI				
		N = 589	Incident cases	Recurrent cases	p	p**	N = 576	Incident cases	Recurrent cases	p	p**
During the hospital stay	Angioplasty	533 (90%)	445 (90%)	88 (91%)	0.9	1	404 (70%)	286 (74%)	118 (63%)	0.007	0.015
	Fibrinolysis	13 (2%)	12 (2%)	1 (1%)	0.7	0.5	3 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	1	0.81
	Coronary bypass	9 (2%)	8 (2%)	1 (1%)	1	0.8	29 (5%)	21 (5%)	8 (4%)	0.69	0.14
	All revascularizations	542 (92%)	453 (92%)	89 (92%)	0.9	0.9	431 (75%)	305 (79%)	126 (67%)	0.002	0.001
Upon discharge*	Angioplasty	62 (11%)	49 (10%)	13 (13%)	0.4	0.6	65 (12%)	52 (14%)	13 (7%)	0.029	0.038
	Coronary bypass	8 (1%)	7 (1%)	1 (1%)	1	0.8	18 (3%)	10 (3%)	8 (4%)	0.3	0.47
		Unstable Angina					Other				
		N = 143	Incident cases	Recurrent cases	p	p**	N = 151	Incident cases	Recurrent cases	p	p**
During the hospital stay	Angioplasty	99 (69%)	45 (70%)	54 (68%)	0.8	0.7	95 (63%)	60 (71%)	35 (52%)	0.015	0.018
	Fibrinolysis	-	-	-	-	-	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	1	0.78
	Coronary bypass	5 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	0.7	0.4	4 (3%)	3 (4%)	1 (1%)	0.63	0.31
	All revascularizations	102 (71%)	47 (73%)	55 (70%)	0.6	0.5	100 (67%)	63 (75%)	37 (56%)	0.015	0.013
Upon discharge*	Angioplasty	11 (8%)	7 (11%)	4 (5%)	0.2	0.2	19 (15%)	10 (14%)	9 (17%)	0.62	0.59
	Coronary bypass	5 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	1	0.8	6 (5%)	4 (5%)	2 (4%)	1	0.92

The "all reperfusion therapies" group included fibrinolysis, angioplasty and coronary bypass surgery. STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction.

*As a percentage of patients who survived the acute event.

**Adjusted for age and sex. Significant p values are indicated in bold type.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.t003>

(after adjustment for age, sex, region, diagnosis category and LVEF) between the two groups (0.71 [0.45–1.12] and 0.87 [0.59–1.28], respectively).

Discussion

In this ancillary study of the French MONICA CHD registries all consecutive patients who had been hospitalized for an ACS were investigated for symptoms, biology, risk factors, acute-phase clinical care procedures and treatments. STEMI were more common than any other ACS subtypes among incident patients, whereas NSTEMI and UA predominated among recurrent cases. Patients with a recurrent ACS were more likely to have comorbidities, risk factors and CHD treatments prior to admission than incident ACS. The proportion of revascularization therapy was similar between STEMI and UA incident and recurrent patients but was lower in recurrent than incident NSTEMI patients. Finally, the incident and recurrent cases did not differ with regard to secondary prevention treatments at discharge.

Categories of ACS

During the observation period, the prevalence of incident and recurrent ACS was 70% and 30%, respectively. When considering only incident events, the prevalence of STEMI, NSTEMI and UA were respectively 48%, 38% and 6%; these proportions differed for recurrent patients reaching 23%, 44% and 18%, respectively. These values are in line with literature reports of a higher prevalence of NSTEMI among recurrent patients than among incident patients [2,3,5]. This observation might be due to greater awareness of the symptoms and risks of ACS among patients who have already experienced an ACS event; these patients might reach the hospital

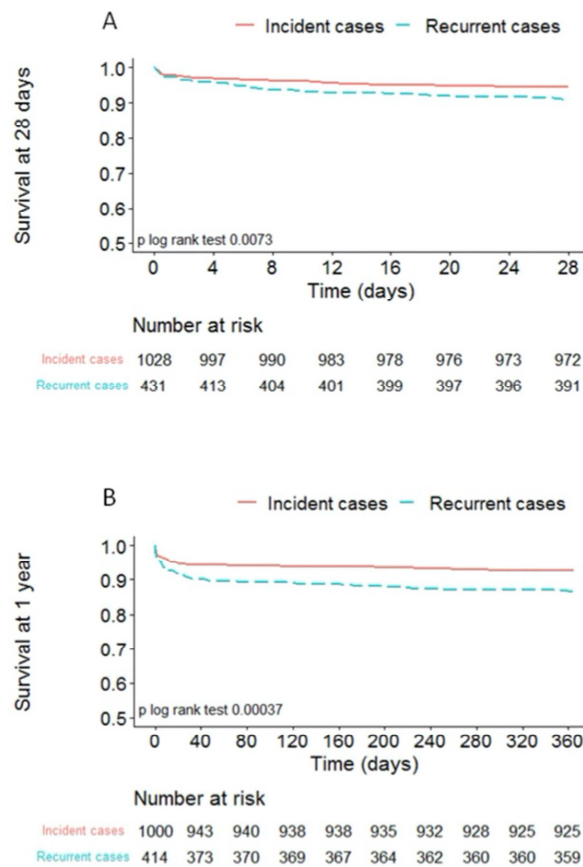


Fig 3. 28-day and 1-year survival curves. A. 28-day survival curves. B. 1-year survival curves.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263589.g003>

sooner (i.e. before they develop a STEMI) than incident patients do. In agreement with this hypothesis, other studies have reported shorter time intervals between symptom onset and hospital admission in patients with recurrent as compared with incident events [6,15]. Furthermore, secondary prevention with drugs might attenuate the severity of ACS, resulting in recurrent NSTEMI and UA rather than a STEMI. Plaque instability and inflammation status can also play a role. Lastly, the presence of coronary lesions in patient with history of coronary heart disease can lead to angina pectoris, changes on the ECG, troponin elevation resulting in a more frequent diagnosis of NSTEMI or UA for recurrent ACS. This hypothesis is supported by the observation that recurrent cases were less likely to present typical symptoms than incident cases. The practical implications of this observation is that after a first ACS, patients should be informed that the clinical presentation of recurrent infarction might differ from the initial infarction [16].

Mortality at 1 year

Our results showed that the mortality rate at 1 year was higher among recurrent cases than among incident cases (14% vs. 8%, respectively), independently of age and sex. The same trend was found for mortality at 28 days (9% vs. 5%, respectively), indicating that the difference in prognosis between recurrent and incident events arises soon after the acute event. Similar results have been reported in other studies [3–5]. However, the rates in these studies were not always adjusted for confounding variables such as age, sex, comorbidities, and other relevant variables. In the Cox multivariate analysis, the difference in 1-year mortality between recurrent and incident patients was no longer statistically significant (after adjustment for age, sex, region, diagnosis category and LVEF) suggesting that a poorer risk factors profile, including older age and altered cardiac function, explain the worse prognosis in recurrent patients [17].

Risk factors and comorbidities

The prevalence of risk factors and comorbidities was substantially higher in recurrent patients than in incident patients which might have contributed to the recurrence [18]. In addition, the recurrent patients are more likely to have undergone screening for cardiovascular risk factors resulting in higher prevalence of these risk factors. With regard to smoking, and although the prevalence of current smoking was lower among recurrent patients than among incident patients in our study, an unhealthily high proportion (33%) of recurrent patients were still smoking. Given that smoking cessation in patients with CHD is associated with a lower mortality rate [19], intense efforts must be undertaken to achieve smoking cessation.

Among patients with ACS, those with diabetes mellitus are at particularly high risk of recurrent cardiovascular events and premature death. In pooled 10 European registries, diabetes mellitus was associated with higher all-cause death, higher cardiovascular death and major bleeding [20]. In an Italian registry with around 2500 patients, it was shown that hyperglycemic patients with obstructive acute MI had higher inflammatory markers and larger infarct sizes compared to normoglycemic ones [21]. In addition, admission stress-hyperglycemia predicted higher in-hospital and long-term (3 year) mortality, regardless of diabetes, in both patients with obstructive or non-obstructive coronary arteries [22].

Altogether, these data suggest that secondary prevention is suboptimal, as it has been shown in several EUROASPIRE studies over the last 20 years in Europe [23,24].

Treatments

On admission to hospital, the proportions of patients taking various cardiovascular medications (platelet aggregation inhibitors, beta-blockers, ACE inhibitors, and statins) were higher among recurrent cases than among incident patients—although the overall values appeared to be suboptimal. Similar observations for recurrent cases have been reported in other settings [2,5]. Many factors may contribute to the failure of suboptimal medical treatment after a first ACS, including adverse drug reactions, poor treatment adherence, and poor coordination between specialists and family physicians. The fact that incident and recurrent patients had similar and apparently optimal treatment profiles at discharge from hospital shows that the level of secondary prevention is not influenced by MI history and that it is possible to achieve the required level of treatment among recurrent patients. Finally, the proportion of patients who were prescribed functional rehabilitation was more than twice as high among incident cases than among recurrent cases (44% vs. 17%, respectively). This difference might be explained by the fact that some of the recurrent patients had already undergone functional rehabilitation after their first ACS. Yet as recurrent patients have more co-morbidities they might benefit from further rehabilitation program after their recurrent event.

Revascularization therapy

The prevalence of revascularization therapy during the hospital stay and at discharge was similar for incident and recurrent STEMI and UA patients—suggesting that revascularization is not influenced by previous status among these ACS subtypes. In contrast, angioplasty among patients with NSTEMI was less frequent among recurrent cases than among incident cases (63% vs. 74% during the hospital stay, and 7% vs. 14% at discharge, respectively). These observations are consistent with a study in which prior MI did not influence the revascularization approach for STEMI patients but was associated with less frequent use of angiography and revascularization for NSTEMI patients [2]. This difference might be due to a greater prevalence of complex coronary lesions in recurrent NSTEMI patients.

Limitations and strengths

Our study had some limitations. First, although data were collected in 2015–2016 and survival monitoring extended until 2017, these are the most-updated direct comparisons of incident and recurrent ACS to date, especially with regard to the lethality which has decreased over the past decade. Second, with regard to the lower proportion of recurrent patients prescribed functional rehabilitation, we could not determine whether or not they had already participated in this activity after their incident event. Third, given the relatively low number of recurrent cases recorded ($n = 431$), some of our analyses might have lacked statistical power. Fourth, it would have been interesting to analyse the impact of the site of myocardial infarction on mortality but this variable was not collected in the registry. Lastly, as the age limit for inclusion in the registry was 74, our results cannot be extrapolated to older age groups. The present study had several methodological strengths. It included exhaustive 6-month data from three French morbidity registries. Data were recorded in accordance with the MONICA registry's methodology by trained investigators able to adjudicate all coronary events. The MONICA registries cover all public and private hospitals and all hospitalized patients—regardless of the admission pathway. The registries are reliable, and the coverage in each region is close to 100%.

Conclusion

Our results show that in the areas of France covered by our registries, around 30% of patients hospitalized for an ACS had experienced a recurrent event. The higher 1-year mortality rate observed among recurrent cases (relative to incident cases) was explained by older age, comorbidities and worse cardiac function—emphasizing the need to reinforce secondary prevention after an ACS and thus act on persistent risk factors.

Acknowledgments

We would like to thank the Investigators of the three French centers for their valuable contribution to the careful collection and validation of the data, the physicians and the cardiologists who helped in this process.

Author Contributions

Conceptualization: Victoria Gauthier, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe.

Formal analysis: Suzanne Machta.

Funding acquisition: Philippe Amouyel.

Investigation: Suzanne Machta.

Methodology: Suzanne Machta, Victoria Gauthier, Jean Ferrières, Michèle Montaye, Samantha Huo Yung Kai, Stefy Gbokou, Katia Biasch, Marie Moitry, Aline Meirhaeghe.

Resources: Jean Ferrières, Michèle Montaye, Samantha Huo Yung Kai, Katia Biasch, Marie Moitry.

Supervision: Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe.

Validation: Victoria Gauthier.

Writing – original draft: Suzanne Machta.

Writing – review & editing: Victoria Gauthier, Jean Ferrières, Michèle Montaye, Samantha Huo Yung Kai, Stefy Gbokou, Katia Biasch, Marie Moitry, Philippe Amouyel, Jean Dallongeville, Aline Meirhaeghe.

References

1. Myftiu S, Sulo E, Burazeri G, Daka B, Sharka I, Shkoza A, et al. Clinical profile and management of patients with incident and recurrent acute myocardial infarction in Albania—a call for more focus on prevention strategies. *Slov. J. Public Health*. 2017; 56:236–243.
2. Shen L, Shah BR, Nam A, Holmes D, Alexander KP, Bhatt DL, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2014; 167:840–845. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.009> PMID: 24890533
3. Cao CF, Li SF, Chen H, Song JX. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016; 13:836–839. PMID: 27928225
4. Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The changing epidemiology of myocardial infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995–2012. *Am. J. Med.* 2015; 128:144–151. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.012> PMID: 25261010
5. Motivala AA, Tamhane U, Ramanath VS, Saab F, Montgomery DG, Fang J, et al. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clin. Cardiol.* 2008; 31:590–596. <https://doi.org/10.1002/clc.20356> PMID: 19072882
6. Wagner S. The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *Eur. Heart J.* 1998; 19:879–884. <https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0864> PMID: 9651711
7. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, Witassek F, Urban P, Stauffer JC, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *J. Cardiol.* 2016; 68:498–503. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.11.013> PMID: 26778745
8. Shotan A, Blondheim DS, Gottlieb S, Kazatsker M, Frimerman A, Shochat M, et al. Comparison of Outcome of Recurrent Versus First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from National Israel Surveys 1998 to 2006). *Am. J. Cardiol.* 2011; 107:1730–1737. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.332> PMID: 21482416
9. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Poor outcome after recurrent acute myocardial infarction: A plea for optimal secondary prevention. *Int. J. Cardiol.* 2011; 147:298–300. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.046> PMID: 21190743
10. Shiraishi J, Kohno Y, Sawada T, Takeda M, Arihara M, Hyogo M, et al. Predictors of In-Hospital Outcome After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Recurrent Myocardial Infarction. *Circ. J.* 2008; 72:1225–1229. <https://doi.org/10.1253/circj.72.1225> PMID: 18654004
11. Rosselló X, Huo Y, Pocock S, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int. J. Cardiol.* 2017; 245:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.039> PMID: 28750924
12. Arveiler D, Wagner A, Ducimetiere P, Montaye M, Ruidavets J-B, Bingham A, et al. Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005; 12:209–215. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000160603.49386.92> PMID: 15942417
13. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40:139–146. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq165> PMID: 20926369
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018; 138:e618–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617> PMID: 30571511

15. Ottesen MM, Køber L, Jørgensen S, Torp-Pedersen C. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur. Heart J.* 1996; 17:429–437. PMID: 8737218
16. Kirchberger I, Heier M, Golüke H, Kuch B, von Scheidt W, Peters A, et al. Mismatch of presenting symptoms at first and recurrent acute myocardial infarction. From the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23:377–384. <https://doi.org/10.1177/2047487315588071> PMID: 25994407
17. Murphy A, Hamilton G, Andrianopoulos N, Yudi MB, Farouque O, Duffy SJ, et al. One-Year Outcomes of Patients With Established Coronary Artery Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2019; 123:1387–1392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.037> PMID: 30797559
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37:2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> PMID: 27222591
19. Critchley JA, Capewell S. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *JAMA.* 2003; 290:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86> PMID: 12837716
20. Lettino M, Andell P, Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, Bardaji A, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017; 3(4):198–213. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pww049> PMID: 28329196
21. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C, et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01222-9> PMID: 33530978
22. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Angeli F, Fabrizio M, Donati F, et al. Impact of admission hyperglycemia on short and long-term prognosis in acute myocardial infarction: MINOCA versus MIOCA. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01384-6> PMID: 34560876
23. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26:824–835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350> PMID: 30739508
24. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L, et al. Adverse Lifestyle Trends Counter Improvements in Cardiovascular Risk Factor Management in Coronary Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66:1634–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.061> PMID: 26429091

DISCUSSION GENERALE

Si le risque de décéder d'un SCA ou d'un AVC a fortement diminué depuis le début des années 70, notamment grâce aux améliorations notables des prises en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et surtout des soins dispensés à la phase aiguë, les événements cardiovasculaires restent une charge importante pour la société du fait du grand nombre de personnes touchées par des complications, des récives ou des ré-hospitalisations, notamment aussi en raison du vieillissement des populations. L'étude de leur pronostic est donc un enjeu majeur.

L'enregistrement continu des indicateurs de surveillance épidémiologique par les registres de morbi-mortalité, mesure l'état de santé de la population et, parmi ces indicateurs, les taux de létalité et de récive permettent de caractériser le pronostic de ces maladies. À ce titre, les registres en population peuvent fournir un panorama non biaisé du poids de ces maladies et de leurs évolutions au cours du temps.

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse, s'appuient sur les données des registres qui recueillent les informations issues de différents services hospitaliers, CHU, cliniques et également, centre de rééducations, SSR, EHPAD, mais aussi chez des patients non hospitalisés (domicile, lieu public, etc...) offrant ainsi une vision exhaustive de la maladie. Ces données nous ont permis d'étudier le pronostic des AVC et des SCA selon leurs caractéristiques précises à partir de données récentes en population. Cette information est particulièrement importante au regard de l'évolution constante de la prise charge des accidents vasculaires. Les registres en population jouent ainsi un rôle unique dans la planification et l'évaluation des actions de prévention et de traitement visant à réduire le poids de la maladie dans la population.

Rappel des résultats principaux

Dans le registre des AVC de Lille, nos résultats ont montré que l'étiologie de l'AVC était une source importante et indépendante de variabilité pronostique. La létalité à 28 jours chez les plus de 35 ans était de 48 % après un AVC hémorragique. Après un AVC ischémique, la létalité variait de 3 % après un AVC des grandes artères ou lacunaires à 15 à 20 % pour les autres sous-types d'AVC ischémiques.

Après l'étiologie, l'âge et la gravité de l'AVC étaient les principaux prédicteurs de la létalité à 28 jours, la létalité plus élevée, observée chez les femmes par rapport aux hommes, s'expliquant finalement, principalement par leur âge plus avancé. La FA, retrouvée chez 57 % des AVC cardioemboliques, était également un facteur de risque significativement associé à la létalité. Pourtant, la FA est sous diagnostiquée et sous-traitée puisque 23 % des FA étaient découvertes à la phase aiguë de l'épisode et que parmi les patients dont la FA était connue, seuls 56 % avaient des anticoagulants à l'entrée.

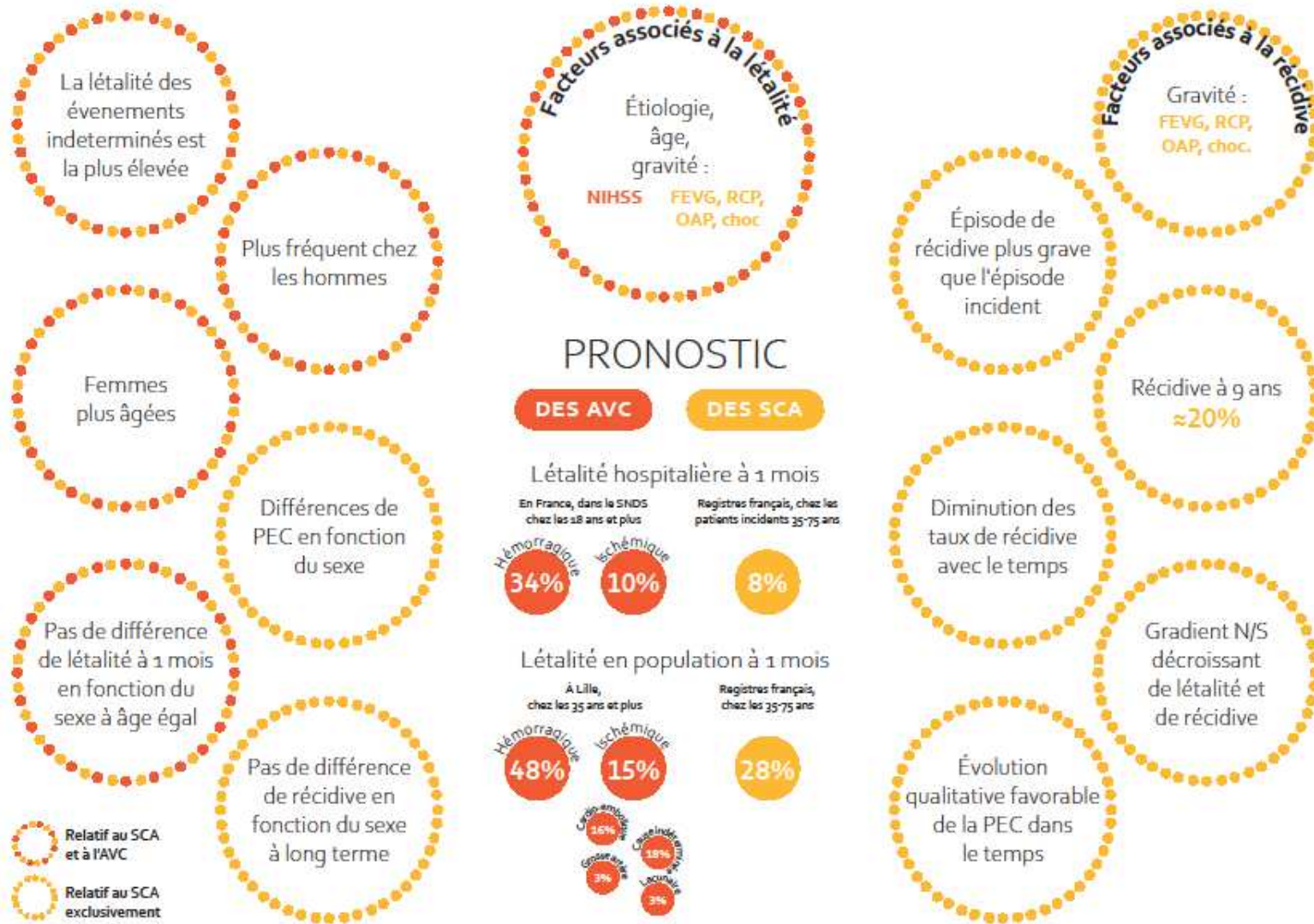
Enfin, à la phase aiguë, nos résultats ont également montré chez 40 % des patients que les délais entre les premiers symptômes et le contact avec les services de soins étaient trop long pour pouvoir déclencher un geste de revascularisation.

Dans les registres français des SCA, la létalité après un SCA était de 8 % à 28 jours et 11 % à 1 an chez les patients âgés de 35 à 75 ans résidant dans l'une des 3 zones géographiques surveillées et pour lesquels une enquête de prise en charge avait été réalisée.

Ces taux de létalité variaient selon le type de SCA (9 % après un STEMI, 6 % après un NSTEMI à 1 an), mais ne différaient pas entre les hommes et les femmes. Cependant, nos résultats ont montré que les femmes recevaient toujours moins de reperfusion et de prévention secondaire que les hommes en 2016, comme en 2006. En 2016 par rapport à 2006, les taux de prescription des principaux traitements de prévention secondaire ont légèrement progressé, laissant assez peu de patients sans prise en charge optimale à la sortie de l'hôpital.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient survécu à un SCA pour étudier le risque de récurrence. Le taux de récurrence après un SCA incident restait élevé (~20 % à 9 ans) en France, principalement l'année suivant le premier événement (6,7 %) et ne dépendait pas de l'étiologie du premier événement. Une FEVG altérée et les complications du premier épisode étaient des facteurs de risque majeurs de récurrence. Les taux de récurrence ont diminué sur la période.

Figure 34 : SCHEMA RECAPITULATIF DES RESULTATS PRINCIPAUX



Dans cette discussion générale, nous considèrerons le pronostic des AVC et des SCA conjointement. Nous aborderons dans un premier temps l'importance d'une caractérisation précise des évènements cardiovasculaires et de leur étiologie grâce aux registres de morbi-mortalité. Ensuite nous discuterons des taux de létalité et de récurrence des AVC et des SCA ainsi que de leurs facteurs de risques associés, avant de détailler les progrès de leurs prises en charge ces dernières années, globalement puis selon le sexe.

LA CARACTERISATION DES MALADIES

L'étiologie et le mécanisme physiopathologique menant à chaque évènement sont une source importante et indépendante de variabilité pronostique largement démontrée par nos résultats. Leurs déterminations en fait un enjeu primordial au cours du diagnostic.

Pour autant, il existe des évènements dont l'histoire de la maladie est déterminée et dont le parcours de soin et la prise en charge sont, par conséquent, bien codifiés, notamment les évènements liés à la progression de l'athérosclérose. Pour les autres évènements de causes indéterminées, la létalité est la plus élevée. En effet, la létalité était plus élevée pour un AVC ischémique de cause indéterminée (dont l'évaluation était incomplète) ou encore pour les SCA classés comme autres (pour lesquels l'ECG ou le dosage des troponines était absent ou ne permettait pas une catégorisation de ces évènements en STEMI ou NSTEMI). Ces évènements dont la caractérisation est incomplète ne sont donc pas distribués au hasard.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces évènements indéterminés aux létalités élevées. D'abord, une relation de causalité inverse peut expliquer la grande majorité de ces évènements inévitables : en effet, il est possible que des patients au profil de risque très grave décèdent trop rapidement. Ainsi les examens diagnostiques complets permettant la détermination étiologique précise et le recueil de l'information ne pouvaient être réalisés convenablement.

Ensuite, la présence de comorbidités et de facteurs de gravité peut également contraindre à un examen plus poussé. Enfin, un délai de prise en charge élevé, menant à l'altération de certaines fonctions cardiaques ou cérébrales peut rendre la détermination étiologique incertaine. Pour ces derniers cas, le progrès est possible. Pour ce faire, il est important d'accentuer nos efforts en matière d'amélioration des délais de prise en charge et d'accès aux matériels diagnostiques de pointe.

Ces résultats soulignent l'importance de permettre une détermination étiologique précise de la maladie, un enjeu pour les autorités de santé et les épidémiologistes. La surveillance de ces maladies en continu doit continuer de s'opérer de manière exhaustive permettant la stratification des analyses selon l'étiologie de l'évènement et l'analyse de leur tendance dans le temps. Notons

également que les données issues des registres retrouvent un nombre plus faible d'événements de cause indéterminée que dans les données des systèmes d'information médico-administratifs car ils s'affranchissent de certains biais de codage retrouvés dans les bases du PMSI (246).

LES DONNEES DE LETALITE

Dans le registre des AVC de Lille, la létalité à 28 jours chez les patients de plus de 35 ans ayant eu un AVC reste élevée (21%), notamment après un AVC hémorragique (48%). Pour les AVC ischémiques, ces taux variaient de 3 % après un AVC des grandes artères ou lacunaires à 15 à 20 % pour les autres sous-types d'AVC ischémiques montrant ainsi la grande diversité du pronostic après un AVC. Chez les sujets de 18 ans et plus, hospitalisés pour un AVC en France, Santé Publique France rapportait en 2015, des taux de létalité à 1 mois de 34 % pour une hémorragie intracérébrale et de 10 % pour un AVC ischémique. Ces chiffres sont inférieurs aux données en population de la ville de Lille.

Dans les registres français de SCA, les taux de létalité chez les patients de 35 à 75 ans étaient de 27,9 % sur les 3 centres français entre 2006 et 2016, caractérisés par la prédominance des décès extrahospitaliers (79 % de décès extrahospitaliers parmi lesquels 90 % survenaient à domicile) (27). Dans notre étude, sur la même période, la létalité hospitalière des patients **incident**s était de 8 % à 28 jours chez les patients de 35 à 75 ans résidants sur les 3 centres français et pour lesquels une enquête de prise en charge était réalisée.

Ainsi, si la létalité des AVC ischémiques est sensiblement inférieure à la létalité des évènements coronaires en population, la létalité hospitalière des AVC semble finalement supérieure à la létalité hospitalière des évènements coronaires. Ce qui distingue donc particulièrement ces évènements c'est la promptitude du décès chez les patients coronariens (hors hôpital) alors que les décès surviennent plus tardivement, pendant l'hospitalisation, dans le cas des AVC.

Notons cependant que les tranches d'âges et les zones surveillées par les registres des AVC et des SCA ne sont pas les mêmes. De plus, la persistance du gradient Nord-Sud de mortalité décrit par les 3 registres français des SCA, et les 3 registres français des AVC, suggère que les taux de létalité des AVC de Lille peuvent être plus élevés que sur l'ensemble du territoire français (18,121). À notre connaissance, la proportion et les caractéristiques des décès d'AVC extrahospitaliers, n'ont pas encore été étudiés par un registre d'AVC français et pourront faire l'objet d'une exploration ultérieure, le faible nombre de décès d'AVC extrahospitaliers à Lille ne nous permettant pas encore de réaliser cette analyse.

Par ailleurs, l'étiologie des AVC et la caractérisation des différents types de SCA (STEMI /NSTEMI /Angor instable) étaient des facteurs indépendants du risque de mortalité précoce, tout comme l'âge et les indicateurs de gravité de l'événement à la phase aiguë (score de NIHSS pour l'AVC et arrêt cardiaque réanimé, œdème aigu du poumon, choc cardiogénique ou FEVG altérée pour les SCA). Ainsi, au-delà de la nécessité d'une caractérisation précise de la maladie, ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge rapide et efficace de l'événement et de ses facteurs aggravants avant que les fonctions vitales ne s'altèrent définitivement.

Enfin, sur la période d'observation nous n'avons pas observé de diminution significative de la létalité des AVC en population et des SCA hospitalisés. Ces résultats doivent être confirmés sur des séries longitudinales plus longues pour accroître la puissance statistique de l'étude.

LE RISQUE DE SURVENUE D'UNE RECIDIVE

Le chaînage des événements des registres français de SCA nous a permis d'étudier le risque de survenue d'une récurrence après un SCA et les facteurs associés à cette récurrence. Le taux de récurrence après un SCA incident restait élevé (~20 % à 9 ans) en France, et ne dépendait, cette fois-ci, pas de l'étiologie du premier événement, ni du sexe. Par ailleurs, ce risque était plus important la première année de l'événement index puis se stabilisait à 1,5 % par an. Tout comme les taux de létalité, les taux de récurrence annuels diminuent également avec le temps pouvant s'expliquer (au moins en partie) par une amélioration de la prise en charge du SCA et de sa prévention secondaire (223). Ces résultats fournissent des données actualisées sur le pronostic du SCA à long terme dans un échantillon représentatif de survivants d'un premier SCA et soulignent la nécessité du suivi et du strict respect des mesures de prévention et des traitements secondaires, en particulier pendant la première année après un événement incident.

Nos résultats ont également montré que les caractéristiques des événements incidents et de récurrence différaient. La récurrence semble diagnostiquée à un stade moins avancé que le premier événement tendant ainsi vers un événement NSTEMI ou d'angor instable, ce qui peut s'expliquer en partie par une plus grande sensibilisation aux symptômes et aux risques du SCA chez les patients qui ont déjà survécu à un premier événement et de surcroît, une arrivée à l'hôpital moins tardive que pour les patients incidents (c'est-à-dire avant qu'ils ne développent un STEMI). La prévention secondaire thérapeutique peut aussi être à l'origine d'une diminution de la progression de l'événement récurrent, entraînant un NSTEMI ou un angor instable plutôt qu'un STEMI.

Pour autant, l'épisode de récurrence de SCA présente généralement davantage de complications majeures (c'est-à-dire un arrêt cardiaque réanimé, un œdème aigu du poumon ou un choc cardiogénique), une FEVG plus altérée et une létalité plus élevée que l'épisode incident. Ces données suggèrent que l'épisode de récurrence est plus grave que le premier événement de SCA malgré son diagnostic précoce. Par ailleurs, les complications majeures et une FEVG altérée recueillies après le premier événement étaient également associées à un risque accru de récurrence, ce qui suggère que la gravité du premier événement de SCA prédit le risque de récurrence. Ces résultats mettent en évidence l'impact majeur des complications d'un premier événement sur le pronostic et la survie, en particulier durant la période immédiatement après un premier SCA, et soulignent l'importance de cibler les patients présentant une altération de la FEVG, facteur de risque majeur de récurrence et de renforcer la prévention secondaire.

Ces résultats suggèrent également que la survenue d'une récurrence dépend davantage de l'état général du patient qui peut être lié à la présence de facteurs de risque et de comorbidités, de complications et de séquelles présentes, telles qu'une FEVG altérée, tandis que la létalité dépend davantage des caractéristiques de l'événement, c'est à dire de la zone et de la surface de l'ischémie.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant la récurrence d'AVC. Une récente étude mondiale a indiqué un taux de récurrence de 9,5 % à 5 ans, majoritairement la première année (247). La présence d'une cause artérioscléreuse de l'AVC ou d'un cardioembolisme semblaient être des facteurs majeurs de risque de récurrence qu'il conviendra de confirmer avec les données du registre, lorsque la puissance nous le permettra.

L'ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE

Plusieurs indicateurs laissent penser que des évolutions favorables de la prise en charge des événements cardiovasculaires sont encore en cours. Par exemple, même si l'amélioration des délais de prise en charge à partir du premier symptôme est difficile à détecter dans les registres français des SCA, on observe néanmoins une augmentation du nombre des réanimations cardiopulmonaires réalisées avec succès par les équipes mobiles pré-hospitalières (6 % en 2006 et 9 % en 2016, $p < 0,001$), ou encore des orientations directes des patients vers les plateaux techniques (+5 % entre 2006 et 2016) en lien avec une meilleure organisation du parcours de soin pour les SCA. Pour autant, dans le registre des AVC, il reste quelques patients pour lesquels la thrombolyse n'a pu être réalisée, en raison d'un délai dépassé soulignant la nécessité d'accentuer nos efforts pour une prise en charge rapide et adaptée des patients.

REPERFUSION

La prescription de la thrombolyse a évolué en sens inverse pour les SCA et les AVC. Les taux de thrombolyse ont chuté en faveur de l'angioplastie primaire pour les SCA, dans les régions surveillées par les registres des SCA, alors que la thrombolyse reste encore un traitement de choix pour la reperfusion des vaisseaux cérébraux les plus petits. En effet, bien que l'angioplastie coronaire soit une méthode déjà ancienne, ses taux de prescription ont encore continué à progresser de 10 % pour tous les types de SCA, entre 2006 et 2016, pour atteindre jusqu'à 90 % des cas de STEMI. Cette période récente est également marquée par l'augmentation des angioplasties avec stents (+9 %), notamment de stents actifs, réalisées dans 77 % des cas de STEMI et 56 % des cas de NSTEMI en 2016. Parallèlement, on observe dans la prise en charge des AVC, une progression de la thrombectomie, procédure de reperfusion invasive récente qui a démontré son bénéfice dans la reperfusion artérielle par rapport à la thrombolyse seule pour les AVC des grosses artères. Cette innovation en cours de déploiement, reste encore peu pratiquée par les cliniciens (8 % des patients du registre hors AVC lacunaires), mais pourrait également devenir, comme pour la reperfusion des SCA, un traitement de première intention de l'AVC, dans les années à venir.

TRAITEMENTS A LA PHASE AIGUË

La prescription des principaux traitements du risque cardiovasculaire n'a cessé de s'améliorer depuis leurs recommandations. En 2006, les taux de prescription des principaux traitements de la phase aiguë du SCA et en sortie d'hospitalisation étaient déjà très élevés avec une marge de progression assez faible. En 2016, ces taux ont cependant légèrement progressé, laissant assez peu de patients sans prise en charge optimale à la sortie de l'hôpital.

Cette relative progression masque cependant des modifications importantes des molécules prescrites. Cette évolution est qualitative plutôt que quantitative. En 2016, après un STEMI et un NSTEMI, plus de la moitié des antiagrégants plaquettaires, prescrits chez 99 % des patients étaient des molécules nouvelle génération (prasugrel et ticagrelor) comparativement au clopidogrel. De la même façon, nous avons mis en évidence, au cours de la période d'étude, une évolution qualitative des anticoagulants oraux prescrits. En 2016, les AOD représentaient 15 % des anticoagulants oraux prescrits après un événement STEMI et 35 % après un événement NSTEMI, l'anticoagulation par une héparine n'étant relayée par un traitement oral après un SCA (AVK ou AOD), que dans des cas particuliers (thrombus intraventriculaire gauche, fibrillation atriale, complication thrombotique veineuse). Ces récents traitements améliorent ainsi l'offre et le choix thérapeutique (molécules et doses) des antiagrégants plaquettaires et anticoagulants désormais disponibles.

Après un AVC, les anticoagulants oraux sont prescrits dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Un rapport de Santé publique France indiquait en 2018, un taux standardisé de personnes avec une FA traitée par anticoagulants oraux (ACO) de 410/100 000 habitants avec une augmentation drastique depuis 2010 mettant en évidence le poids de la FA traitée par ACO en France et, ainsi, du nombre de patients à risque d'AVC. L'introduction des AOD a ainsi permis de traiter un nombre et un profil plus large de patients atteints de FA en France. Pour autant, la FA reste un facteur de risque sous-diagnostiqué, sous-traité, et significativement associé à la létalité, en particulier après un AVC cardio-embolique qu'il convient de prendre en compte rapidement dans nos politiques nationales de dépistage.

L'analyse des traitements dans ce travail s'appuie sur les relevés des prescriptions des praticiens hospitaliers et non sur les prises effectives des médicaments par le patient. Le traitement réellement pris par le patient dépendra de la poursuite du traitement par le médecin généraliste et de l'observance du patient. Notre étude est complémentaire des études réalisées dans les bases de données médico-administratives qui recueillent tous les médicaments délivrés par la pharmacie.

POST-HOSPITALISATION

L'amélioration de l'organisation du parcours de soin du patient après un SCA est également à l'origine d'une augmentation des prescriptions de réadaptation cardiaque fonctionnelle (+6 %) entre 2006 et 2016 qui peut être mise en parallèle avec l'augmentation de l'offre de rééducation fonctionnelle. Enfin, de l'amélioration des protocoles de rééducation et de prise en charge à domicile, découle un retour à domicile plus rapide, qui explique en partie la diminution de la durée moyenne de séjour (-2j) observée au cours de la période passant de huit à six jours.

Ainsi, les registres en population aident-ils à assurer une surveillance des trajectoires de soins des patients aidant à l'évaluation des bénéfices attendus des différentes campagnes de prévention et de réorganisation du parcours de soin.

LES DIFFERENCES LIEES AU SEXE

Le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé pour les hommes que pour les femmes en France. En effet, d'après les données d'incidence des registres français, on dénombre 3 fois plus d'hommes parmi les patients qui font un SCA, et 1,5 fois plus d'hommes parmi les patients qui font un AVC.

Les femmes font en moyenne leur événement vasculaire aigu plus tardivement que les hommes puisque l'âge moyen de survenue de l'AVC était de 4 à 9 ans plus élevé selon le sous-type d'AVC, et

celui de SCA de 1,5 an plus élevé chez les femmes que les hommes. Pour autant, l'écart d'âge de la survenue d'un premier SCA, entre les hommes et les femmes semble progressivement diminuer. Alors qu'il était de 4,4 ans en 2006, il était réduit à 1,5 an en 2016 après un SCA. Ce rapprochement suggère que l'avantage vasculaire généralement rapporté pour les femmes à un âge plus jeune s'amenuise avec le temps. L'augmentation de la prévalence du tabagisme de manière significative, au milieu des années 1980, chez les femmes âgées de 45 à 74 ans, doublant chez celles âgées de 55 à 64 ans (205) reste l'explication la plus probable au rajeunissement des femmes atteintes de SCA. Une autre évolution notable est la diminution de la fréquence des symptômes atypiques après un SCA chez les femmes, symptômes qui sont désormais observés de manière équivalentes chez les femmes et les hommes (83). Les raisons de cette évolution ne sont pas connues, mais peuvent être mises en relation avec le rajeunissement des femmes faisant un SCA, les symptômes atypiques étant plus fréquents chez les personnes âgées. Ainsi, observons-nous une convergence des caractéristiques des SCA entre les hommes et les femmes ces dernières années. Cependant, la prise en charge diffère toujours entre les deux sexes, les femmes étant moins fréquemment revascularisées et recevant moins de traitements de prévention secondaire que les hommes. Des différences qui ne s'expliquent toujours pas mais qui semblent s'atténuer progressivement au fil du temps.

Enfin, il semblerait que le pronostic moins favorable après un événement vasculaire chez les femmes par rapport aux hommes, rapporté précédemment par de nombreuses études ne soit plus d'actualité et qu'il s'expliquait principalement par leur âge plus avancé (197,198). Dès lors, le rajeunissement des femmes faisant un événement vasculaire et la convergence des caractéristiques cliniques entre les hommes et les femmes au cours du temps (208) les ramèneraient sur un même pied d'égalité, au moins quant à la létalité après un AVC ou un SCA.

Finalement, la combinaison d'une proportion toujours plus élevée de femmes dans les tranches d'âges supérieures de la population et de l'augmentation du risque vasculaire, dans ces mêmes tranches d'âge (196), se traduit par un plus grand nombre de décès chez les femmes dans la population, en en faisant la première cause de mortalité chez les femmes en France.

LIMITES ET POINTS FORTS

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, nos données ont été collectées chez des patients résidant sur des zones géographiques françaises définies et ne peuvent pas nécessairement concerner l'ensemble des patients du territoire. Pour autant, les registres français de SCA ont été construits sur 3 zones géographiques représentatives de la population française en termes de densité, de ruralité et de répartition des facteurs de risque vasculaires.

Ensuite, le nombre de cas pour les catégories diagnostiques les plus rares était relativement faible, ce qui limitait la puissance statistique des analyses, notamment pour l'analyse des tendances des taux de létalité et de récurrence au cours des différentes périodes étudiées.

Concernant les analyses effectuées à partir des registres français de SCA, les données concernaient des sujets âgés de 35 à 74 ans, nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux groupes d'âge supérieurs.

Au sujet du registre des AVC de Lille, bien que la mortalité soit précoce après un AVC, d'autres études ont montré que 47 % des décès suite à un AVC ischémique survenaient entre le 1er et le 12e mois mettant en évidence la nécessité de poursuivre la surveillance au-delà de 28 jours (131).

Le recueil de certaines variables manquait à nos analyses. Les données socio-économiques, ainsi que certains facteurs de risque tel que le tabac sont des facteurs connus de confusion qu'il aurait été intéressant de prendre en compte dans les analyses. L'absence de scores de Rankin modifiés à l'inclusion et après l'AVC a limité notre connaissance du pronostic. Les informations concernant le score NIHSS à l'entrée manquaient également pour 22 % des cas sur la période analysée 2014-2019. Pour autant, ces patients n'ont finalement pas été exclus mais analysés séparément en raison du biais de sélection majeur que leur exclusion introduisait. Ces patients sont caractérisés par une létalité élevée et un parcours de soin atypique avec une absence de passage en unité neurovasculaire ou en service de neurologie, expliquant en partie l'absence de référencement du score NIHSS. Les données du registre ont donc permis une caractérisation précise de cette catégorie de population.

Notre étude au sein des registres présente un certain nombre de points forts. Premièrement, l'exhaustivité : les registres couvrent tous les hôpitaux publics et privés et tous les patients hospitalisés dans leurs zones respectives - quelle que soit la voie d'admission à l'hôpital, mais aussi tous les cas non hospitalisés sur des zones géographiques définies. De plus, la proportion de données manquantes sur le statut vital était très faible au cours de la période d'étude du fait du relevé précis des certificats de décès par les enquêteurs du registre. Les sources ont été examinées et recoupées pour s'assurer que toutes les informations pertinentes avaient été incluses afin d'assurer l'exhaustivité du recueil. La proportion d'événements indéterminés, généralement caractérisés par des taux de létalité précoce élevés, était très faible, contrairement à ce que l'on peut trouver dans les bases de données économiques administratives (128,170).

CONCLUSION

En conclusion, ce travail réalisé conjointement sur les données du registre des AVC de Lille et des trois registres français des SCA met en évidence des divergences et des similitudes entre ces 2 évènements vasculaires aigus. En effet, les AVC et les SCA restent des maladies au pronostic grave. Parmi les 35 ans et plus, 21 % des patients qui font un AVC ischémique et 48 % des patients après un AVC hémorragique décèdent dans le mois qui suit l'évènement. Après un SCA survenant chez les sujets âgés de 35-74 ans, près d'un tiers décèdent avant d'arriver à l'hôpital. Parmi les patients avec un SCA incident qui sont hospitalisés, 8 % décèdent le premier mois et parmi ceux qui sortent vivants de l'hôpital, près de 7 % finiront par récidiver dans l'année qui suit. Enfin, la majorité des décès coronariens surviennent hors hôpital tandis que, dans le cas des AVC, les décès surviennent plus tardivement, pendant l'hospitalisation.

Sur le plan thérapeutique, nos résultats ont montré une évolution davantage qualitative que quantitative de la prise en charge entre 2006 et 2016 avec une amélioration de l'efficacité de la prise en charge à la phase aiguë et des prescriptions en lien avec les thérapeutiques de nouvelles générations. Un des faits marquants de l'étude de la prise en charge après un SCA est l'observation d'un déficit de traitement chez les femmes par rapport aux hommes alors que les caractéristiques des évènements tendent à converger entre les hommes et les femmes. Ainsi les femmes reçoivent moins fréquemment de revascularisation, moins de prescriptions de traitements à la phase aiguë et en sortie d'hospitalisation. Des différences qui persistent après ajustement sur les facteurs de confusion comme l'âge et le type d'évènement (STEMI /NSTEMI /Angor). Il convient donc de poursuivre l'amélioration de la prise en charge des femmes pour lesquelles la progression n'est pas aussi optimale que pour les hommes et d'apporter une attention particulière aux séquelles des AVC et des SCA.

Sur le plan clinique, plusieurs recommandations pour la pratique peuvent être proposées. Tout d'abord, un âge avancé, les lieux de résidence, certaines complications au moment de l'évènement et une fonction cardiaque altérée expliquaient en partie le mauvais pronostic des patients après un accident vasculaire aigu. Il convient donc d'apporter une attention particulière aux patients à un âge avancé, fragiles, ceux résidents en EHPAD, les patients présentant des séquelles d'AVC ou de SCA pour lesquels le pronostic est le plus altéré.

Nos résultats ont montré que certains facteurs de risque cardiovasculaire étaient inconnus au moment de l'évènement, ou étaient non traités par un traitement approprié. Un meilleur dépistage et une prise en charge systématique des facteurs de risque cardiovasculaires, tels que la FA ou encore le tabac, doivent être entrepris.

Ensuite, nous avons montré que le taux relativement faible de réalisation de la thrombolyse s'expliquait en partie par la présence de contre-indications à cette pratique. Nous avons également mis en évidence un pronostic altéré chez les patients sous héparines qui peut s'expliquer par l'augmentation du risque hémorragique ou la co-occurrence de comorbidités majeures chez ces patients. Une attention particulière doit donc être apportée aux patients polymédiqués ou présentant des comorbidités et pour lesquels les thérapeutiques seront limitées et le pronostic altéré.

En prévention secondaire, la prise en charge secondaire des femmes pourrait être améliorée par une meilleure sensibilisation du corps médical. Par ailleurs, les programmes de réadaptation fonctionnelle ayant démontré leurs bénéfices, ils doivent être proposés à toutes les catégories de populations après un premier évènement mais aussi après une récurrence, aussi bien pour les hommes que pour les femmes.

Enfin, de nombreux facteurs peuvent contribuer à l'échec de la prise en charge thérapeutique après un premier évènement : des évènements indésirables ou encore une mauvaise observance du traitement qui pourraient être améliorés par un meilleur suivi des patients et une meilleure coordination du lien ville-hôpital.

Sur le plan épidémiologique, le suivi des indicateurs d'épidémiologie-surveillance de l'AVC reste moins précis que pour les SCA du fait des nombreuses catégories diagnostiques des AVC ischémiques qui réduisent la puissance statistique de la mesure. Or l'étiologie et le mécanisme physiopathologique de chaque évènement sont une source importante et indépendante de variabilité pronostique largement démontrée par nos résultats. La détermination de l'étiologie est un enjeu primordial au cours du diagnostic, l'amélioration de la prise en charge dépendant considérablement d'une connaissance précise de l'évènement. La surveillance des maladies cardiovasculaires en continu doit donc continuer de s'opérer de manière exhaustive permettant la stratification des analyses selon l'étiologie de l'évènement et l'analyse de leur tendance dans le temps.

Ainsi, en fournissant des indicateurs épidémiologiques exhaustifs, l'enregistrement en continu des évènements vasculaires aigus sur un territoire géographiquement défini, a permis la surveillance de l'état de santé en population et nous a permis d'étudier le pronostic des AVC et des SCA selon les caractéristiques précises de l'évènement.

PERSPECTIVES

Certaines variables indispensables à l'analyse complète du pronostic des maladies cardiovasculaires sont disponibles dans d'autres bases de données françaises. C'est pourquoi des collaborations avec les organismes détenant des données sanitaires et sociales pourrait grandement enrichir nos connaissances en matière de santé publique.

TRAVAIL EN LIEN AVEC LES BASES DU SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE (SNDS)

En vue d'enrichir notre travail réalisé à partir des bases exhaustives de registres en population, nous utiliserons les données médico-administratives nationales pour compléter les variables manquantes des registres (tableau 24). L'objectif du travail sera d'étudier les traitements et le parcours de soin des patients avant et après la survenue d'un AVC ou d'un SCA et leur impact sur le pronostic de ces 2 évènements.

Dans le cadre de nos échanges avec Santé Publique France, de nouveaux projets associeront les données des registres à celles du SNDS. Ainsi, le croisement de ces sources de données conduira-t-il à une meilleure caractérisation des patients atteints d'AVC et des SCA et de leur suivi (prise en charge, réadaptation, ré-hospitalisation). Ces éléments permettront d'apporter de nouveaux éléments afin de mieux comprendre l'impact des actions de prévention dans une perspective d'amélioration de la prise en charge et de la survie des patients.

A l'heure actuelle, le protocole d'appariement a été discuté entre les responsables des registres des AVC de Lille et Dijon. Les données seront accessibles via la bulle sécurisée du CASD après accord CNIL. L'étude de faisabilité de l'appariement par algorithme combinatoire de la société CubR dans une bulle sécurisée du Centre d'Accès Sécurisé Aux données (CASD) validé par l'INSERM est en cours. L'accès permanent aux données du SNDS est effectif depuis le 2/02/2022.

Tableau 24: Variables disponibles dans les registres de SCA et des AVC complétées par les données du SNDS pour l'étude du pronostic après un SCA ou un AVC

Période étudiée	Partie 1 La mortalité après un AVC <small>(présenté lors du CSI du 17/09/2020 et publié)</small>		Partie 2 La mortalité après un événement coronaire aigu		Partie 3 Le risque de récurrence non fatale après un événement coronaire aigu		Les traitements et le parcours de soin des patients en amont de l'évènement d'AVC ou de cardiopathie ischémique et leur impact sur la survie	
	Registre AVC Lille	2008 - 2017	Registre MONICA France	2006-2016	2009 - 2017	Registres appariés HDH	2006 - 2017	
CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉVÈNEMENT								
Évènement incident			✓		✓			
Catégorie diagnostique précise	✓		✓		✓			
DONNÉES DE PRISE EN CHARGE								
Précédant l'évènement								✓
A la phase aiguë	✓		✓					✓
Prescrits en sortie	✓		✓					
Délivrés en sortie								✓
DONNÉES PRONOSTIQUES								
Létalité	✓		✓		✓			✓
Récidive non fatale					✓			✓
Invalidité conséquente								✓
ÉVOLUTION								
	✓		✓		✓			✓

1. ÉTUDE DES TRAITEMENTS ET DU PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS EN AMONT DE L'ÉVÈNEMENT D'AVC OU DE SCA ET DE LEUR IMPACT SUR LA SURVIE

Le parcours de soin en amont de l'évènement (hospitalisation, consultations, prescriptions) peut déterminer la survenue et la gravité d'un AVC ou d'un SCA. Une meilleure connaissance de ces parcours de soin est susceptible d'améliorer la prévention de ces maladies. L'objectif du projet sera (i) d'évaluer, dans les conditions naturelles (en population), les trajectoires de soin susceptibles d'expliquer la survenue des AVC et des SCA (ii) d'étudier l'association entre les différentes trajectoires de soins et le pronostic des AVC et des SCA.

Le registre des AVC produit des données exhaustives permettant de mesurer l'incidence des AVC dans la population et d'étudier les évolutions des AVC dans le temps mais ne permet pas d'explorer les trajectoires de soin en amont de l'évènement aigu. Le travail sera conduit en appariant les données des registres des AVC et des SCA à celles du SNDS afin de réaliser une étude Cas-témoin nichée dans la cohorte du SNDS. Un échantillon de témoins sera constitué par appariement aux cas, sur des variables telles que l'année de naissance, la zone géographique de résidence et le sexe. Le nombre et les diagnostics d'hospitalisation et de consultations externes précédant l'évènement, les nombres et classes de traitements dispensés en amont de l'évènement seront recueillis et analysés. Dans ce travail, l'incidence de la maladie sera estimée à l'échelle de l'IRIS.

2. COMPARAISON DES TRAITEMENTS PRESCRITS VS DELIVRES EN SORTIE D'HOSPITALISATION APRES UN AVC OU UN SCA

Les traitements prescrits en sortie d'hospitalisation peuvent différer de la prise en charge finalement retenue par le médecin traitant et enfin, des prises effectives du traitement par le patient qui peuvent avoir un impact sur leur pronostic. Les registres des AVC et de SCA produisent des données exhaustives sur les cas survenus dans les aires géographiques surveillées et sur les traitements prescrits en sortie d'hospitalisation mais ne permettent pas d'explorer la délivrance, la persistance et l'adhérence du patient en sortie d'hospitalisation et sur le long terme.

Les objectifs du projet seront :

- de comparer les taux de prescription aux taux de délivrances des traitements après un AVC et un SCA.
- de mesurer la persistance et l'adhérence des patients à leurs traitements
- d'étudier l'association entre la délivrance, la persistance, l'adhérence et le pronostic après un AVC et un SCA (survie et récurrence).

Le travail sera conduit après appariement les données des registres des AVC et des SCA à celles du SNDS. Le nombre de délivrance, de boîtes et de comprimés délivrés après la sortie d'hospitalisation seront recueillis dans les bases du DCIR. La persistance sera définie par l'absence de « trous » dans la prise en charge annuelle et l'adhérence par une proportion de délivrances > 80 % sur 1 année.

TRAVAIL EN LIEN AVEC LES BASES DE DONNEES HOSPITALIERES DU CHU DE LILLE

La coordination des registres des AVC et des SCA de Lille étant commune avec celle du service de Santé Publique, d'Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention du CHU de Lille, des travaux communs avec les données hospitalières sont en cours de construction. En effet, les hôpitaux accumulent des données qui peuvent être réutilisées. Depuis quelques années, un entrepôt de données de santé (EDS), capable de colliger de manière sécurisée et anonyme les données produites lors de la prise en charge des patients au CHU de Lille a été constitué. Sa mise en relation avec les données exhaustives des cas des registres de Lille permettra d'étudier de façon plus approfondie, la prise en charge des patients à la phase aiguë de leur épisode, ainsi que l'impact de ces prises en charge, sur leur pronostic.

Ces éléments permettront de compléter les variables manquantes des registres et du SNDS et d'apporter de nouvelles hypothèses afin de mieux cibler les actions de prévention dans une perspective d'amélioration de la prise en charge et de la survie des patients.

TRAVAIL EN LIEN AVEC LES AUTRES REGISTRES FRANÇAIS

Globalement, les données européennes font apparaître un gradient nord-sud et est-ouest de morbi-mortalité des SCA (36). Les 3 registres français des SCA travaillent en étroite collaboration pour fournir des indicateurs épidémiologique de suivi des SCA, confirmant ainsi ces résultats (39) et montrant également un gradient Nord-Sud dans la survenue du risque de récurrence de SCA dont l'analyse est en cours. Une étude approfondie, notamment des données de prise en charge, permettra de caractériser ce gradient.

De la même façon, le développement d'une mutualisation des données des registres des AVC de Brest, Dijon, Lille et Caen permettra le suivi des indicateurs épidémiologiques des AVC avec une plus grande puissance et une plus grande représentativité au niveau français.

ASSOCIATIONS ENTRE AVC ET SCA

Enfin, les registres des AVC de Lille et des cardiopathies ischémiques de la communauté urbaine de Lille développent leurs activités en étroite relation, partageant ainsi les locaux et une partie du personnel. Les méthodes de recueil de données sont similaires et les indicateurs de surveillance épidémiologique sont identiques, permettant de mesurer l'évolution des tendances sur des aires géographiques emboîtées. Ainsi une comparaison des pronostics des AVC et de SCA sur les mêmes aires géographiques pourra-t-elle être réalisée dans les meilleures conditions possibles. Enfin, le croisement de ces bases de données permettra d'évaluer de façon exhaustive en population, le risque de faire un deuxième événement cardiovasculaire en fonction des caractéristiques du premier.

RÉFÉRENCES

1. Langmuir AD. The Surveillance of Communicable Diseases of National Importance. *N Engl J Med*. 1963;268(4):182-92.
2. World Health Organization. Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. (2005). WHO STEPS stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance / Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43420>.
3. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005619815>.
4. Mathes T, Buehn S, Prengel P, Pieper D. Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trials and observational studies and give rise to more pragmatic trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2018;93:120-7.
5. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials—a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):312-6.
6. Dekkers OM, Elm E v., Algra A, Romijn JA, Vandenbroucke JP. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):89-94.
7. CNAM -Rapport et propositions charges et produits de l'assurance maladie pour 2022.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
9. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-19.
10. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
11. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. janv 2017;389(10065):197-210.
12. Amouyel P. Utilisation des registres pour des études spécifiques d'évaluation: exemple des cardiopathies ischémiques [Use of registries for specific evaluation studies: example of ischemic cardiopathies]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1996;44 Suppl 1:S62-S69.
13. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronar y-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *The Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
14. Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. Épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. *Ann Cardiol Angéiol*. 2010;59:S37-41.
15. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-57.
16. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: Results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*. 2007;119(2):212-9.
17. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40-7.
18. Meirhaeghe A, Montaye M, Biasch K, Huo Yung Kai S, Moitry M, Amouyel P, et al. Coronary heart disease incidence still decreased between 2006 and 2014 in France, except in young age groups: Results from the French MONICA registries. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(11):1178-86.
19. Andersen K, Aspelund T, Bandosz P, Basak P, Bennett K, Björck L, et al. CHD mortality projections to 2020, comparing different policy scenarios. *EuroHeart II Work Package 6*. 2014;62.
20. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
21. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
22. Gabet A, Danchin N, Juillièrè Y, Olié V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004–14. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1060-5.
23. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
24. Gabet A, Danchin N, Puymirat E, Tuppin P, Olié V. Early and late case fatality after hospitalization for acute coronary syndrome in France, 2010–2015. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(12):754-64.
25. Bouisset F, Ruidavets JB, Dallongeville J, Moitry M, Montaye M, Biasch K, et al. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JCM*. 2021;10(2):180.
26. Ducimetière P, Dallongeville J, Bingham A. Fréquence et mortalité à 28 jours des divers épisodes d'insuffisance coronaire aiguë dans trois régions françaises en 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;(40-41):4.
27. Gbokou S, Biasch K, Dallongeville J, Kai SHY, Montaye M, Amouyel P, et al. Trends of in-hospital and out-of-hospital coronary heart disease mortality in French registries during the period 2000 to 2016. *Ann Epidemiol*. 2022;69:34-40.
28. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.
29. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):532-40.

30. Gulliksson M, Wedel H, Köster M, Svärdsudd K. Hazard Function and Secular Trends in the Risk of Recurrent Acute Myocardial Infarction: 30 Years of Follow-Up of More Than 775 000 Incidents. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(3):178-85.
31. Davidsen M, Brønnum-Hansen H, Jørgensen T, Madsen M, Gerdes LU, Osler M, et al. Trends in incidence, case-fatality and recurrence of myocardial infarction in the Danish MONICA population 1982-1991. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(12):1139-45.
32. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350.
33. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.
34. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M, Hilmar Gislason G. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(1):25-35.
35. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-64.
36. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European-Heart-Network. *European Cardiovascular Disease Statistics* 2008. 2009.
37. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Olié V. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(26):430-8.
38. DREES. L'état de santé de la population en France RAPPORT 2017.
39. Montaye M, Dallongeville J, Bingham A, Ferrières J, Wagner A, Amouyel P. Le gradient Nord-Sud de la morbidité et de la mortalité coronaires en France : données récentes des registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *Bull Epidémiol Hebd*. 2006;8-9:62-4.
40. Amouyel P, Montaye M, Beauchant S, Arveiler D, Haas B, Schaffer P, Ferrieres J, Ruidavets JB, Marquez Vidal P, Bingham A, Ducimetiere P, Lang T. Les registres français des cardiopathies ischémiques. Infarctus du myocarde en France, 1985-1992 : incidence et mortalité. (Réseau Monica-France). *Bull Epidémiol Hebd*. 1996;(46):199-201.
41. Kannel WB. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1 juill 1961;55(1):33.
42. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11).
43. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443-53.
44. Cardiogenics, the CARDIoGRAM Consortium, Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011;43(4):333-8.
45. US National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. 2014. US Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276>.
46. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*. 2015;132(19):1795-804.
47. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schotker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350(apr20 2):h1551-h1551.
48. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;199:106-15.
49. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *The Lancet*. 2006;368(9536):647-58.
50. US Department of Health and Human Services. *Healthy People 2020*. Washington, DC: 2010. Available at: <https://www.healthypeople.gov>.
51. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJL, et al. The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic Risk Factors. *Hales S, éditeur. PLoS Med*. 2009;6(4):e1000058.
52. 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*. 2002;360(9349):1903-13.
53. Grandner MA. Addressing sleep disturbances: An opportunity to prevent cardiometabolic disease? *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):155-76.
54. Anderson KM. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176-80.
55. Goldbourt U, Yaari S. Cholesterol and coronary heart disease mortality. A 23-year follow-up study of 9902 men in Israel. *Arteriosclerosis*. 1990;10(4):512-9.
56. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med*. 1962;55:265-71.
57. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396(10263):1644-52.

58. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-6.
59. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
60. American Heart Association. Extreme Obesity, And What You Can Do. Available at: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/losing-weight/extreme-obesity-and-what-you-can-do>.
61. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.
62. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(5):725-32.
63. Park YS, Kim JS. Obesity phenotype and coronary heart disease risk as estimated by the Framingham risk score. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):243-9.
64. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017;152(2):435-44.
65. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2018. Available at: <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report>.
66. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose Response Between Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789-95.
67. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet*. 2016;388(10051):1302-10.
68. In Collaboration With the American College of Sports Medicine, Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, et al. Exercise and Acute Cardiovascular Events: Placing the Risks Into Perspective: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115(17):2358-68.
69. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenan R, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. *Circulation*. 2017;136(2):126-37.
70. Lecoffre C, Decool E, Olié V. Hospitalisations pour maladies cardio-neuro-vasculaires et désavantage social en France en 2013. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(20-21):359-66. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/20-21/2016_20_21_2.html.
71. Colantonio LD, Richman JS, Carson AP, Lloyd-Jones DM, Howard G, Deng L, et al. Performance of the Atherosclerotic Cardiovascular Disease Pooled Cohort Risk Equations by Social Deprivation Status. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005676.
72. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
73. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
74. Montaye M, Bingham A, Arveiler D, Ruidavets JB, Ducimetière P, Haas B, et al. Interregional differences in the clinical, biological and electrical characteristics of first acute coronary events in France: results from the MONICA registries. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):275-82.
75. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27(7):789-95.
76. García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V, et al. Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization procedures. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1061-7.
77. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
78. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circ J*. 2014;130(25):2354-94.
79. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
80. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
81. Haute autorité de Santé - Angioplastie coronarienne - Fiche de Bon usage HAS - 2012.
82. Simon T, Puymirat E, Lucke V, Bouabdallaoui N, Lognoné T, Aissaoui N, et al. L'infarctus du myocarde chez la femme. Caractéristiques spécifiques, prise en charge et pronostic. Données de FAST-MI 2010. *Ann Cardiol Angeiol*. 2013;62(4):221-6.
83. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of Age and Sex

- With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2012;307(8).
84. Vaccarino V, Frederick PD, Barron HV, Krumholz HM. Sex and Racial Differences in the Management of Acute Myocardial Infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;353:671-82.
 85. De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *Bull Epid Heb*. 2012;(41):459-65.
 86. Canto JG. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA*. 2000;283(24):3223.
 87. Canto JG. Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes: Myth vs Reality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2405.
 88. Piackova E, Jäger B, Farhan S, Christ G, Schreiber W, Weidinger F, et al. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry. *Int J Cardiol*. 2017;244:303-8.
 89. Manzo-Silberman S, Couturaud F, Charpentier S, Auffret V, El Khoury C, Le Breton H, et al. Influence of gender on delays and early mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: Insight from the first French Metaregistry, 2005–2012 patient-level pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2018;262:1-8.
 90. Langabeer JR, Henry TD, Fowler R, Champagne-Langabeer T, Kim J, Jacobs AK. Sex-Based Differences in Discharge Disposition and Outcomes for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Within a Regional Network. *Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(8):1001-6.
 91. Benamer H, Bataille S, Tafflet M, Jabre P, Dupas F, Laborne FX, et al. Longer pre-hospital delays and higher mortality in women with STEMI: the e-MUST Registry. *EuroIntervention*. 2016;12(5):e542-549.
 92. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007123.
 93. Ndrepepa G, Kufner S, Mayer K, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, et al. Sex differences in the outcome after percutaneous coronary intervention - A propensity matching analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(2):101-7.
 94. Ruiz-Pizarro V, Ferrera C, Gómez-Polo JC, Palacios-Rubio J, Rico-García Amado C, Fernández-Ortiz A, et al. Sex differences in treatment and prognosis of acute coronary syndrome with interventional management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(3):183-6.
 95. Liakos M, Parikh PB. Gender Disparities in Presentation, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(8):64.
 96. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC, Huo Y, et al. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome: Findings From the CCC Project. *Circ J*. 2019;139(15):1776-85.
 97. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice: Patient and Provider Assessment of Lipid Management Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(8).
 98. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G, Prugger C, Kotseva K, et al. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart*. 2010;96(21):1744-9.
 99. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE. Cardiac Rehabilitation for Women across the Lifespan. *Am J Med*. 2012;125(9):937.e1-937.e7.
 100. Myftiu S, Sulo E, Burazeri G, Daka B, Sharka I, Shkoza A, et al. Clinical profile and management of patients with incident and recurrent acute myocardial infarction in Albania - a call for more focus on prevention strategies. *Zdr Varst*. 2017;56(4):236-43.
 101. Shen L, Shah BR, Nam A, Holmes D, Alexander KP, Bhatt DL, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;167(6):840-5.
 102. Cao CF, Li SF, Chen H, Song JX. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(10):836-9.
 103. Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The Changing Epidemiology of Myocardial Infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. *Am J Med*. 2015;128(2):144-51.
 104. Motivala AA, Tamhane U, Ramanath VS, Saab F, Montgomery DG, Fang J, et al. A Prior Myocardial Infarction: How Does it Affect Management and Outcomes in Recurrent Acute Coronary Syndromes? *Clin Cardiol*. 2008;31(12):590-6.
 105. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets JB, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011;29(1):43-50.
 106. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, Witassek F, Urban P, Stauffer JC, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *J Cardiol*. 2016;68(6):498-503.
 107. Shotan A, Blondheim DS, Gottlieb S, Kazatsker M, Frimerman A, Shochat M, et al. Comparison of Outcome of Recurrent Versus First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from National Israel Surveys 1998 to 2006). *Am J Cardiol*. 2011;107(12):1730-7.
 108. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambrink JHE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Poor outcome after recurrent acute myocardial infarction: A plea for optimal secondary prevention. *Int J Cardiol*. 2011;147(2):298-300.
 109. Shiraishi J, Kohno Y, Sawada T, Takeda M, Arihara M, Hyogo M, et al. Predictors of In-Hospital Outcome After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Recurrent Myocardial Infarction. *Circ J*. 2008;72(8):1225-9.
 110. Rosselló X, Huo Y, Pocock S, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol*. 2017;245:27-34.
 111. World Health Organization, Geneva. WHO STEPS stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. 2006.
 112. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.

113. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
114. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
115. Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Parag V, Parmar P, Witt E, Jones A, et al. Stroke Incidence by Major Pathological Type and Ischemic Subtypes in the Auckland Regional Community Stroke Studies: Changes Between 2002 and 2011. *Stroke*. 2018;49(1):3-10.
116. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1344-8.
117. The « ISISCOG Study Group », Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol*. 2008;8(1):5.
118. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
119. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 182-7.
120. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
121. Giroud M. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres de Dijon, Brest et Lille, 2008-2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(7-8):109-17.
122. Li L, Scott CA, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2020;51(5):1372-80.
123. Béjot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L, et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):78-85.
124. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
125. Bejot Y, Daubaill B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):509-13.
126. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 3 févr 2017;120(3):439-48.
127. 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.
128. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017;48(11):2939-45.
129. De Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Oberlin P, Olié V, Woimant F. Regional disparities in acute and post-acute care of stroke patients in France, 2015. *Rev Neurol*. 2018;174(7-8):555-63.
130. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12):e391-8.
131. Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of Case Fatality After Hospitalization for Stroke in France 2010 to 2015. *Stroke*. 2019;50(2):305-12.
132. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in Vascular Risk Factors Between Etiological Subtypes of Ischemic Stroke: Importance of Population-Based Studies. *Stroke*. 2003;34(8):2050-9.
133. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513-6.
134. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):140-8.
135. Tan Y fu, Zhan L xuan, Chen X hui, Guo J jun, Qin C, Xu E. Risk Factors, Clinical Features and Prognosis for Subtypes of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):296-303.
136. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062-8.
137. Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological Age is a predictor of mortality in Ischemic Stroke. *Sci Rep*. 2018;8(1):4148.
138. Abdo R, Abboud H, Salameh P, El Hajj T, Hosseini H. Mortality and Predictors of Death Poststroke: Data from a Multicenter Prospective Cohort of Lebanese Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(4):859-68.
139. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in Incidence, Risk Factors, and Survival in Symptomatic Lacunar Stroke in Dijon, France, From 1989 to 2006: A Population-Based Study. *Stroke*. 2008;39(7):1945-51.
140. Bejot Y, Rouaud O, Durier J, Caillier M, Marie C, Freysz M, et al. Decrease in the Stroke Case Fatality Rates in a French Population-Based Twenty-Year Study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(5):439-44.
141. Wafa HA, Wolfe CDA, Bhalla A, Wang Y. Long-term trends in death and dependence after ischaemic strokes: A retrospective cohort study using the South London Stroke Register (SLSR). *Meisinger C, éditeur. PLoS Med*. 2020;17(3):e1003048.
142. Béjot Y, Grelat M, Delpont B, Durier J, Rouaud O, Osseby GV, et al. Temporal trends in early case-fatality rates in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(10):985-90.
143. Wolfe CDA. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):211-6.

144. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.
145. Arboix A, García-Eroles L, Comes E, Oliveres M, Targa C, Balcells M, et al. Importance of Cardiovascular Risk Profile for In-Hospital Mortality Due to Cerebral Infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1020-9.
146. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:9589831.
147. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci.* 2002;22(6):449-54.
148. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types: Results From an International Collaboration. *Stroke.* 1997;28(3):491-9.
149. Giroud M, Lemesle M, Quantin C, Vourch M, Becker F, Milan C, et al. A Hospital-Based and a Population-Based Stroke Registry Yield Different Results: The Experience in Dijon, France. *Neuroepidemiology.* 1997;16(1):15-21.
150. Bèjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas JL. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *Med Sci (Paris).* 2009;25(8-9):727-32.
151. Meirhaeghe A, Cotel D, Cousin B, Dumont MP, Marécaux N, Amouyel P, et al. Sex Differences in Stroke Attack, Incidence, and Mortality Rates in Northern France. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(5):1368-74.
152. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2005;366(9499):1773-83.
153. Touzé E, Rothwell PM. Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):125-33.
154. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298(6676):789-94.
155. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996;348(9026):498-505.
156. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(3):312-8.
157. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia.* 1995;38(9):1061-8.
158. Clement G, Giovannelli J, Cotel D, Montaye M, Ciuchete A, Dallongeville J, et al. Changes over time in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors, and contributions to time trends in coronary mortality over 25 years in the Lille urban area (northern France). *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(12):689-99.
159. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
160. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(6):461-76.
161. Camen S, Ojeda FM, Niiranen T, Gianfagna F, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S, et al. Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality. *EP Europace.* 2020;22(4):522-9.
162. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke: Score-Based Approach. *Stroke.* 2019;50(2):349-56.
163. Keller K, Hobohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm.* 2020;17(3):383-90.
164. Chan DKY, Cordato D, O'Rourke F, Chan DL, Pollack M, Middleton S, et al. Comprehensive Stroke Units: A Review of Comparative Evidence and Experience. *Int J Stroke.* 2013;8(4):260-4.
165. <https://www.chu-rennes.fr/prise-en-charge-specifique/prise-en-charge-des-avc>[Internet].
166. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet.* 2014;384(9958):1929-35.
167. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet.* 2016;387(10029):1723-31.
168. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):173-80.
169. 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 Épidémiol Hebd.* 2017;(5):95-101.
170. Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Bèjot Y, Olié V. Determinants of Case Fatality After Hospitalization for Stroke in France 2010 to 2015. *Stroke.* 2019;50(2):305-12.
171. Malek EG, Elbejjani M, Abbas R, Abed Al Ahad M, Isma'eel H, Makki A. TOAST classification and risk factors of ischemic stroke in Lebanon. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(4):294-300.
172. Newbury J, Kleinig T, Leyden J, Arima H, Castle S, Cranefield J, et al. Stroke Epidemiology in an Australian Rural Cohort (SEARCH). *Int J Stroke.* 2017;12(2):161-8.
173. Wu Q, Zou C, Wu C, Zhang S, Huang Z. Risk factors of outcomes in elderly patients with acute ischemic stroke in China. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):705-11.
174. Jackova J, Sedova P, Brown RD, Zvolosky M, Volna M, Baluchova J, et al. Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(2):104503.
175. Zafar F, Tariq W, Shoaib R, Shah A, Siddique M, Zaki A, et al. Frequency of ischemic stroke subtypes based on

- toast classification at a tertiary care center in Pakistan. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(4):984.
176. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke.* 1999;30(12):2513-6.
 177. Huang Y, Liao X, Song Z, Wang L, Xiao M, Zhong S. Evaluation of the Influence of Etiological Factors on the Economic Burden of Ischemic Stroke in Younger Patients in China Using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification. *Med Sci Monit.* 2019;25:637-42.
 178. Zhang H, Qin Y, Gao S, Yu K, Ji R, Zhang G, et al. Correlation analysis of Trial of Org 10172 in acute stroke treatment classification and National Institutes of Health Stroke Scale score in acute cerebral infarction with risk factors. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(1):44-9.
 179. Lahoud N. A retrospective analysis of 254 acute stroke cases admitted to two university hospitals in Beirut: classification and associated factors. *Funct Neurol.* 2017;32(1):41.
 180. Lange MC, Cabral NL, Moro CHC, Longo AL, Gonçalves AR, Zétola VF, et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2015;73(8):648-54.
 181. Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamanesh A, Amiri A, Farzadfard MT, et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East. *Int J Stroke.* 2017;12(8):835-43.
 182. Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci.* 2019;403:31-7.
 183. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST: *Medicine.* 2018;97(15):e0412.
 184. Aked J, Delavaran H, Lindgren AG. Survival, causes of death and recurrence up to 3 years after stroke: A population-based study. *Euro J of Neurology.* 2021;28(12):4060-8.
 185. Martinez-Majander N, Aarnio K, Pirinen J, Lumikari T, Nieminen T, Lehto M, et al. Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):535-41.
 186. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology.* 2006;66(9):1335-8.
 187. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70.
 188. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circ J.* 1994;90(1):583-612.
 189. Development Core Team R. R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Found Stat Comput.* 2011;1.
 190. Ollivier L, Michel R, Spiegel A, Boutin JP. Les mesures d'impact en épidémiologie. *Med Trop.* 64^e éd. 2004;71-4.
 191. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167-76.
 192. Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C, Danchin N, et al. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(5):274-86.
 193. Caparros F, Ferrigno M, Decourcelle A, Hochart A, Moulin S, Dequatre N, et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy. *J Neurol.* 2017;264(8):1804-10.
 194. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017;120(3):514-26.
 195. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
 196. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370.
 197. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (INternational STROKE oUtcomes sTudy): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003436.
 198. Romain G, Mariet AS, Jooste V, Duloquin G, Thomas Q, Durier J, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2020;54(6):498-505.
 199. Rønning OM, Stavem K. Predictors of Mortality Following Acute Stroke: A Cohort Study with 12 Years of Follow-Up. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(5):369-72.
 200. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2007;38(6):1873-80.
 201. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke.* 2005;36(6):1115-9.
 202. Higuchi S, Kabeya Y, Matsushita K, Taguchi H, Ishiguro H, Kohshoh H, et al. Barthel Index as a Predictor of 1-Year Mortality in Very Elderly Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: Better Activities of Daily Living, Longer Life: Barthel Index as ACS mortality predictor. *Clin Cardiol.* 2016;39(2):83-9.
 203. Caldararo MD, Stein DE, Poggio JL. Nursing home status is an independent risk factor for adverse 30-day postoperative outcomes after common, nonemergent inpatient procedures. *Am J Surg.* 2016;212(2):202-8.
 204. Schnitzler A. Indicateurs d'évaluation de la haute autorité de santé / impact of the stroke plan on the management of acute ischemic stroke in France: trends of assessment indicators of the french national authority for health from 2011 to

2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(5):78-85.
205. Guignard R, Beck F, Wilquin J, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, et al. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(17-18):281-8.
206. Puymirat E. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2012;308(10):998.
207. Gabet A, Danchin N, Olié V. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;100-8.
208. Alkhouli M, Alqahtani F, Jneid H, Al Hajji M, Boubas W, Lerman A. Age-Stratified Sex-Related Differences in the Incidence, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clinic Proceedings.* 2021;96(2):332-41.
209. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet.* 2003;361(9351):13-20.
210. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefevre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2535-43.
211. Puymirat E, Blanchard D, Perier MC, PiaDonataccio M, Gilard M, Lefèvre T, et al. Study Design and Baseline Characteristics of the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization by the French Society of Cardiology. *Am J Cardiol.* 2013;112(3):336-42.
212. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, et al. Use of Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is a Major Determinant of Improved Long-Term Survival. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2012;5(9):893-902.
213. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2007;29(10):1259-66.
214. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 21 août 2003;349(8):733-42.
215. Ducrocq G, Steg PG. Quelle place pour les nouveaux anti-agrégants plaquettaires dans la stratégie thérapeutique ? *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;4(3):195-9.
216. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):16.
217. Haute Autorité de Santé - IEC-SARTAN - Fiche de Bon usage HAS - 2008 [Internet]. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/HAS_fiche_bon_usage_iec_sartans_011008.pdf
218. De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S. Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;84-92.
219. Hedback B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J.* 1993;14(6):831-5.
220. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
221. Martin C, Trombert-Paviot B, Vercherin P, Rodrigues JM. Les prises en charge hospitalières de référence des affections cardiovasculaires. *SFSP Cairn info.* 2007;19(3):193-202.
222. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):532-40.
223. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):274-80.
224. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93.
225. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
226. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
227. Piccard M, Roussot A, Cottenet J, Cottin Y, Zeller M, Quantin C. Spatial distribution of in- and out-of-hospital mortality one year after acute myocardial infarction in France. *Am J Prev Med.* 2020;2:100037.
228. Kirchberger I, Heier M, Golüke H, Kuch B, von Scheidt W, Peters A, et al. Mismatch of presenting symptoms at first and recurrent acute myocardial infarction. From the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(4):377-84.
229. Canto AJ, Kiefe CI, Goldberg RJ, Rogers WJ, Peterson ED, Wenger NK, et al. Differences in symptom presentation and hospital mortality according to type of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012;163(4):572-9.
230. Wechkunanukul K, Grantham H, Clark RA. Global review of delay time in seeking medical care for chest pain: An integrative literature review. *Aust Crit Care.* 2017;30(1):13-20.
231. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circ J.* 16 mars 2004;109(10):1223-5.
232. Wang Y, Leifheit E, Normand ST, Krumholz HM. Association Between Subsequent Hospitalizations and Recurrent Acute Myocardial Infarction Within 1 Year After Acute Myocardial Infarction. *JAHA.* 2020;9(6).
233. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol.* 2019;56(3):331-9.
234. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Andersson T, Ahlbom A, de Faire U. Primary risk factors influence risk of

- recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(4):532-7.
235. DeVon HA, Penckofer S, Larimer K. Midwest Nursing Research Society Sage Best Paper Award: The Association of Diabetes and Older Age With the Absence of Chest Pain During Acute Coronary Syndromes. *West J Nurs Res.* 2008;30(1):130-44.
236. Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, Diaz R, Gerstein HC, Køber LV, et al. Retinopathy, Neuropathy, and Subsequent Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome in the ELIXA: The Importance of Disease Duration. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1-9.
237. Ram E, Sternik L, Klempfner R, Iakobishvili Z, Fisman EZ, Tenenbaum A, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the mortality risk after acute coronary syndrome treated with coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):86.
238. Ottesen MM, Kober L, Jorgensen S, Torp-Pedersen C, on behalf of the TRACE study group. Determinants of delay between symptoms and hospital admission in 5978 patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1996;17(3):429-37.
239. Critchley JA, Capewell S. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *JAMA.* 2003;290(1):86.
240. Lettino M, Andell P, Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, Bardaji A, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3:198-213.
241. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Angeli F, Fabrizio M, Donati F, et al. Impact of admission hyperglycemia on short and long-term prognosis in acute myocardial infarction: MINOCA versus MIOCA. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):192.
242. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C, et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):33.
243. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L, et al. Adverse Lifestyle Trends Counter Improvements in Cardiovascular Risk Factor Management in Coronary Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1634-6.
244. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-35.
245. Murphy A, Hamilton G, Andrianopoulos N, Yudi MB, Farouque O, Duffy SJ, et al. One-Year Outcomes of Patients With Established Coronary Artery Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2019;123(9):1387-92.
246. Gabet A, Olié V, Béjot Y. Stroke Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: Comparison of the Population-Based Stroke Registry of Dijon and the French National Health Databases. *Neuroepidemiology.* 2020;54:506-11.
247. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2182-90.

Les maladies cardiovasculaires sont une cause importante de morbi-mortalité. La surveillance des indicateurs épidémiologiques des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des Syndromes Coronaires Aigus (SCA) au travers de registres de population joue un rôle important dans l'évaluation des politiques publiques. De plus, la prise en charge à la phase aiguë progressant rapidement au cours du temps, il est essentiel de pouvoir surveiller son évolution pour estimer l'impact potentiel des nouveaux traitements dans la vie réelle. Notre objectif était de caractériser le pronostic des AVC et des SCA en population et il s'est ordonné selon 3 axes.

Dans une première étude, nous avons étudié la létalité associée à un AVC dans le registre des AVC de Lille. La létalité à 28 jours, chez les sujets âgés de plus de 35 ans, était de 48 % après un AVC hémorragique, de 3 % après un AVC ischémique des grandes artères ou lacunaires et variait de 15 à 20 % pour les autres sous-types d'AVC ischémiques. A la phase aiguë, les délais entre les premiers symptômes et le contact avec les services de soins étaient dépassés chez 40 % des patients, ne permettant pas une revascularisation. L'âge, la gravité et l'étiologie des AVC étaient les principaux prédicteurs de la létalité à 28 jours. La létalité plus élevée, observée chez les femmes par rapport aux hommes, s'expliquait, principalement par leur âge avancé. La fibrillation auriculaire, une comorbidité sous diagnostiquée, sous-traitée et retrouvée chez 57 % des AVC cardioemboliques, était également un facteur de risque de létalité accrue.

Dans un second travail nous avons étudié l'évolution de la prise en charge et de la létalité des SCA dans les trois registres français des SCA entre 2006 et 2016. Chez les patients de 35-74 ans, résidant dans l'une des 3 zones géographiques surveillées par les registres MONICA et hospitalisés pour un SCA, la létalité était de 8 % à 28 jours. Ces taux variaient selon le type de SCA (9 % après un STEMI, 6 % après un NSTEMI à 1 an), mais ne différaient pas entre les hommes et les femmes. Sur le plan thérapeutique, nos résultats montraient une évolution davantage qualitative que quantitative avec une amélioration de l'efficacité de la prise en charge à la phase aiguë et des prescriptions en lien avec les thérapeutiques de nouvelles générations. Cependant, tandis que les caractéristiques des événements tendent à converger entre les hommes et les femmes, un léger déficit de prise en charge était encore observé chez les femmes par rapport aux hommes en 2016.

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient survécu à leur événement incident pour étudier le risque de récurrence après un SCA dans les registres français des SCA. Le taux de récurrence après un SCA incident restait élevé (~20 % à 9 ans), principalement l'année suivant l'événement incident (6,7 %) et ne dépendait pas de l'étiologie du premier événement (STEMI/NSTEMI/UA), ni du sexe. Une FEVG altérée et les complications de l'événement incident étaient des facteurs de risque majeurs de récurrence. Les taux de récurrence ont diminué entre 2009 et 2017.

En conclusion, les événements vasculaires aigus restent des maladies au pronostic grave dont l'étiologie et le mécanisme physiopathologique sont une source importante et indépendante de variabilité pronostique. Il convient de poursuivre l'amélioration de la prise en charge des femmes pour lesquelles la progression n'est pas aussi optimale que pour les hommes et d'apporter une attention particulière aux facteurs de gravité des AVC et des SCA. Ainsi, en fournissant des indicateurs épidémiologiques précis, l'enregistrement en continu des événements vasculaires aigus sur un territoire géographiquement défini, a permis la surveillance de l'état de santé vasculaire en population et nous a permis d'étudier le pronostic des AVC et des SCA selon les caractéristiques précises de l'événement.

Thèse de doctorat Victoria Gauthier

Date de soutenance : 17 janvier 2023

Titre : Étude du pronostic des accidents vasculaires cérébraux et des syndromes coronaires aigus en population

Inserm U 1167, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

Cardiovascular diseases are an important cause of morbidity and mortality. The monitoring of epidemiological indicators of stroke and Acute Coronary Syndromes (ACS) through population registers plays an important role in the evaluation of public policies. In addition, as acute-phase care progresses rapidly over time, it is essential to be able to monitor its evolution, to estimate the potential impact of new treatments in real life. Our objective was to characterize the prognosis of strokes and ACS in the population and it was organized according to 3 axes.

In a first study, we studied lethality of stroke in the Lille stroke registry. Lethality at 28 days, in subjects aged more than 35 years, was 48 % after hemorrhagic stroke, 3 % after large artery atherosclerosis or lacunar stroke and varied from 15 to 20 % for the other subtypes of ischemic strokes. In the acute phase, the time between the onset of symptoms and first contact with the care services was exceeded in 40 % of patients, not allowing revascularization. Age, severity and stroke etiology were the main predictors of 28-day case fatality. The higher lethality observed in women compared to men was mainly explained by their advanced age. Atrial fibrillation, an underdiagnosed and undertreated comorbidity found in 57 % of cardioembolic strokes, was also a risk factor associated with lethality.

In a second work we studied the evolution of the management and the lethality of ACS in the French registers of ACS between 2006 and 2016. In patients aged 35-74, residing in one of the 3 geographical areas monitored by MONICA registries and hospitalized for an ACS, the lethality was 8 % at 28 days. These rates varied by type of ACS (9 % after STEMI, 6 % after NSTEMI at 1 year), but did not differ between men and women. On the therapeutic level, our results showed a more qualitative than quantitative evolution with an improvement in the effectiveness of management in the acute phase and prescriptions related to new generation therapies. However, while the characteristics of the events tend to converge between men and women, a slight deficit in management was still observed in women compared to men in 2016.

In a third part, we focused on patients who had survived their incident event to study the risk of recurrence after an ACS in the French ACS registers. The recurrence rate after an incident ACS remained high (~20 % at 9 years), mainly the year following the incident event (6.7 %) and did not depend on the type of the first event (STEMI/NSTEMI/UA), or sex. Impaired LVEF and complications from the incident event were major risk factors for recurrence. Recurrence rates decreased between 2009 and 2017.

In conclusion, acute vascular events remain diseases with a serious prognosis whose etiology and pathophysiological mechanism are an important and independent source of prognostic variability. It is important to continue improving the management of women for whom the progression is not as optimal as for men and to pay particular attention to the severity factors of stroke and ACS. Thus, by providing precise epidemiological indicators, the continuous recording of acute vascular events in a geographically defined territory, has enabled the monitoring of the state of vascular health in the population and has enabled us to study the prognosis of strokes and ACS according to the precise characteristics of the event.

Composition du jury :

Président du jury : Pr Philippe Amouyel

Rapportrice : Dr Valerie Olié

Rapporteur : Pr Pedro Manuel Marques-Vidal

Examineur : Pr Yannick Béjot

Directrice de thèse : Dr Aline Meirhaeghe