

Eso-stroke.org

Utilité du monitoring cardiaque de longue durée lors d'AVC d'origine indéterminée



*Dr Isabelle Momjian-Mayor
Ancien Médecin Adjoint aux HUG
CNNC, Centre de Neurologie et de
Neurophysiologie Clinique
1206 Genève*



Rythmo.fr

AVC d'origine indéterminée, évolution des définitions

AVC cryptogénique

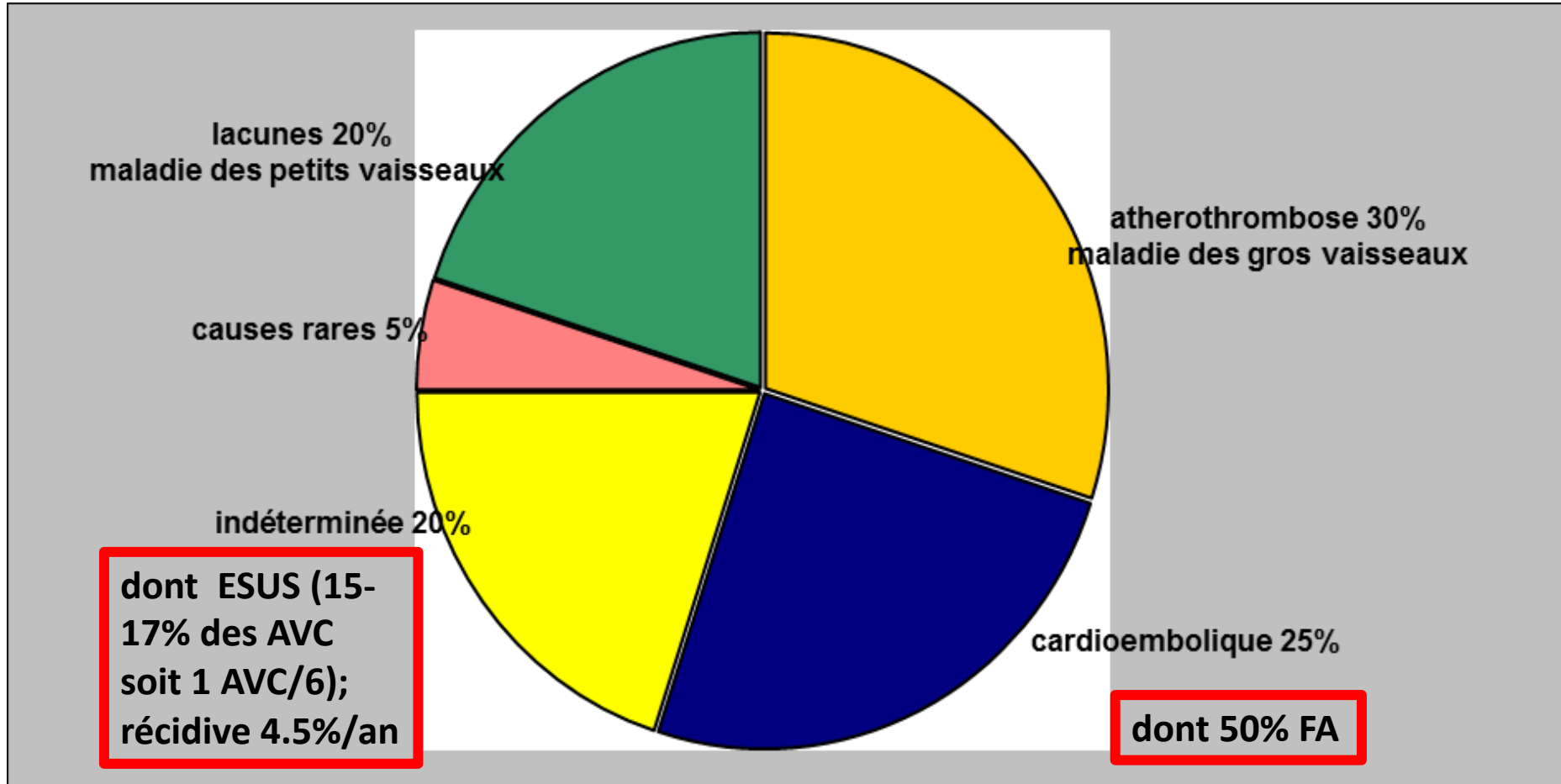
- Terme général du début années 90 issu de l'étude TOAST, pour définir **n'importe quel AVC ischémique de cause inconnue**
 - malgré un bilan exhaustif
 - en raison d'un bilan incomplet
 - en raison de plusieurs causes potentielles
- **Groupe hétérogène sur le plan étiologique**

ESUS (*Embolic Stroke of Unknown Source*)

- Terme introduit en 2014
- Sous-groupe d'AVC cryptogénique
- Avec pour hypothèse une origine embolique et la plus souvent cardiaque (Hart et al. Lancet Neurol 2014)
- Dans ***le but d'améliorer la prévention secondaire des AVC cryptogéniques***, inchangée depuis plusieurs années

Diagnostic étiologique selon classification de TOAST

Adams HP et al. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993



- Pour 20% des patients victimes d'AVC il s'agit d'une récidence

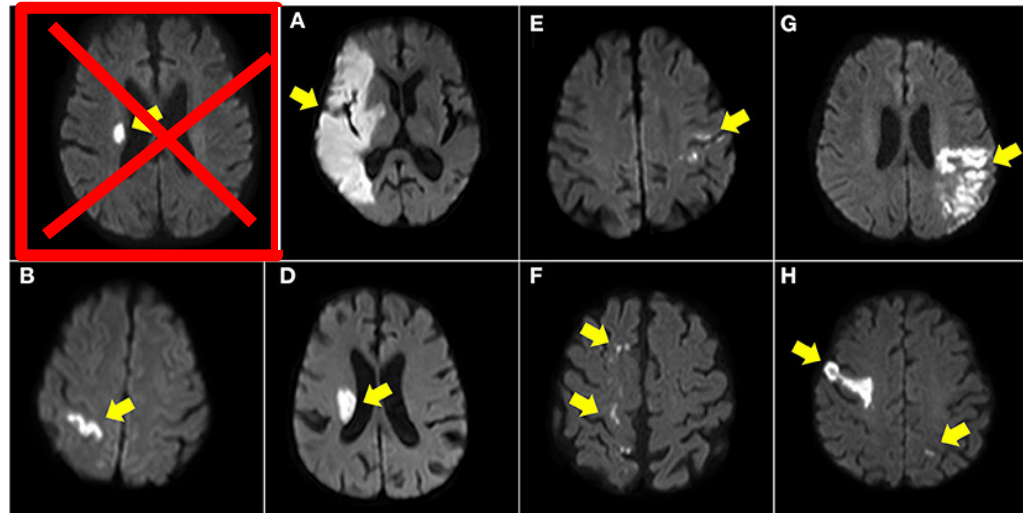
ESUS, hypothèse première

Si ESUS = AVC non lacunaires
d'allure embolique

+

en l'absence de sténose exo-
endocrânienne $\geq 50\%$

**= origine forcément
embolique cardiaque
et donc AC devrait être
bénéfique !**



Chen et al. Front Neurol 2022

- A terme **anticoagulation empirique par NACO**
- **Réduction de récidence d'AIT/AVC**
- Screening par monitoring de la FA **obsolète**

Trial	Population	Intervention	Primary Endpoint	Findings
NAVIGATE ESUS (NEJM 2018)	Recent ESUS (7 d to 6 mo), n = 7,213	Rivaroxaban (15 mg/d) vs aspirin (100 mg/d)	Efficacy: first recurrence of ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism (time-to-event analysis) Safety: major bleeding (ISTH criteria)	Median follow-up of 11 mo, with premature termination because of lack of efficacy and increased bleeding with rivaroxaban Efficacy: rivaroxaban (5.1% annualized rate) vs aspirin (4.8% annualized rate), HR: 1.07 (0.87-1.33); <i>P</i> = 0.52 Safety: rivaroxaban (1.8% annualized rate) vs aspirin (0.7% annualized rate), HR: 2.72 (1.68-4.39); <i>P</i> < 0.001 Rivaroxaban was not superior to aspirin for recurrent stroke and was associated with a higher risk of major bleeding
				Résultats neutres
RE-SPECT ESUS (NEJM 2019)	Recent ESUS (<3 mo) with ≥1 additional vascular risk factor, n = 5,390	Dabigatran (150 or 115 mg twice/d) vs aspirin (100 mg/d)	Efficacy: first recurrence of stroke of ischemic, hemorrhagic, or unspecified type (time-to-event analysis) Safety: major bleeding (ISTH criteria)	Median follow-up of 19 mo Efficacy: dabigatran (4.1% annualized rate) vs aspirin (4.8% annualized rate), HR: 0.84 (0.68-1.03); <i>P</i> = 0.10 Safety: dabigatran (1.4% annualized rate) vs aspirin (1.2% annualized rate), HR: 1.19 (0.85-1.66); dabigatran was associated with a significantly greater rate of clinically relevant nonmajor bleeding (1.6% vs 0.9%, HR: 1.73 [1.17-2.54]) Dabigatran was not superior to aspirin for recurrent stroke; there was not a higher risk of major bleeding but there was a higher rate of clinically relevant nonmajor bleeding
				Résultats neutres
ARCADIA (JAMA 2024)	Recent ESUS (≤120 d) with evidence of atrial cardiomyopathy, n = 1,015	Apixaban (5 mg or 2.5 twice/d) vs aspirin (81 mg/d)	Efficacy: first recurrence of stroke of any type Safety: symptomatic intracranial bleeding and major bleeding other than intracranial bleeding	Mean follow-up of 1.8 years, with premature termination because of lack of efficacy Efficacy: apixaban (4.4%) vs aspirin (4.4%); HR: 1.00 (0.65-1.55) Safety: apixaban (0 cases) vs aspirin (7 cases) for intracranial bleeding; apixaban vs aspirin for major bleeding (HR: 1.02 [0.29-3.51]) Apixaban was not superior to aspirin for recurrent stroke and was associated with a similar risk of bleeding
				Résultats neutres
ATTICUS (NEJM 2023)	Recent ESUS (≤7 d) with ≥1 risk factor for cardiac embolism (left atrium size >45 mm, spontaneous echo contrast in the LAA, LAA flow velocity ≤0.2 m/s, PFO, CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥4), n = 352	Apixaban (5 mg or 2.5 twice/d) vs aspirin (100 mg/d)	Efficacy: ≥1 new ischemic lesion identified by FLAIR and/or DWI MRI at 12 mo compared with that of the baseline MRI Safety: major and clinically relevant nonmajor bleeding (ISTH criteria)	There was premature termination because of lack of efficacy Efficacy: apixaban (13.6%) vs aspirin (16.0%); <i>P</i> = 0.57 Safety: apixaban vs aspirin; <i>P</i> = NS Apixaban was not superior to aspirin for new ischemic lesions by MRI with a similar risk of bleeding
				Résultats neutres

Résultats similaires de 3 méta-analyses

- **Selon méta-analyse portant sur NAVIGATE-ESUS et RESPECT-ESUS, NACO = pas plus efficace que l'aspirine** pour prévenir la récurrence d'AVC après un ESUS et augmente le risque hémorragique (*Hariharan et al. Eur.Stroke.J. 2022*)
- **Selon méta-analyse des 4 essais**, pas de réduction de récurrence d'AVC, d'AVC ischémique, d'embolie systémique, ni de la mortalité; Aucune différence significative entre les sous-groupes d'âge et de sexe (mais événements mal rapportés dans le sous-groupe des plus de 75 ans avec exclusion de 11 événements et potentiellement impact sur les résultats)(*Marinheiro G et al. J Thromb. Thrombolysse.2024*)
- **Selon méta-analyse actualisée des 4 études randomisées**, *pas de bénéfice global du NACO mais effet protecteur significatif du NACO chez les ≥ 75 ans ($p=0.03$) et lors d'un délai de $\geq 8j$ entre l'AVC et l'introduction du NACO ($p=0.02$)* pour prévention des récurrences d'AVC de tout type(*E. Pirera et al., J clin Med 2024*)

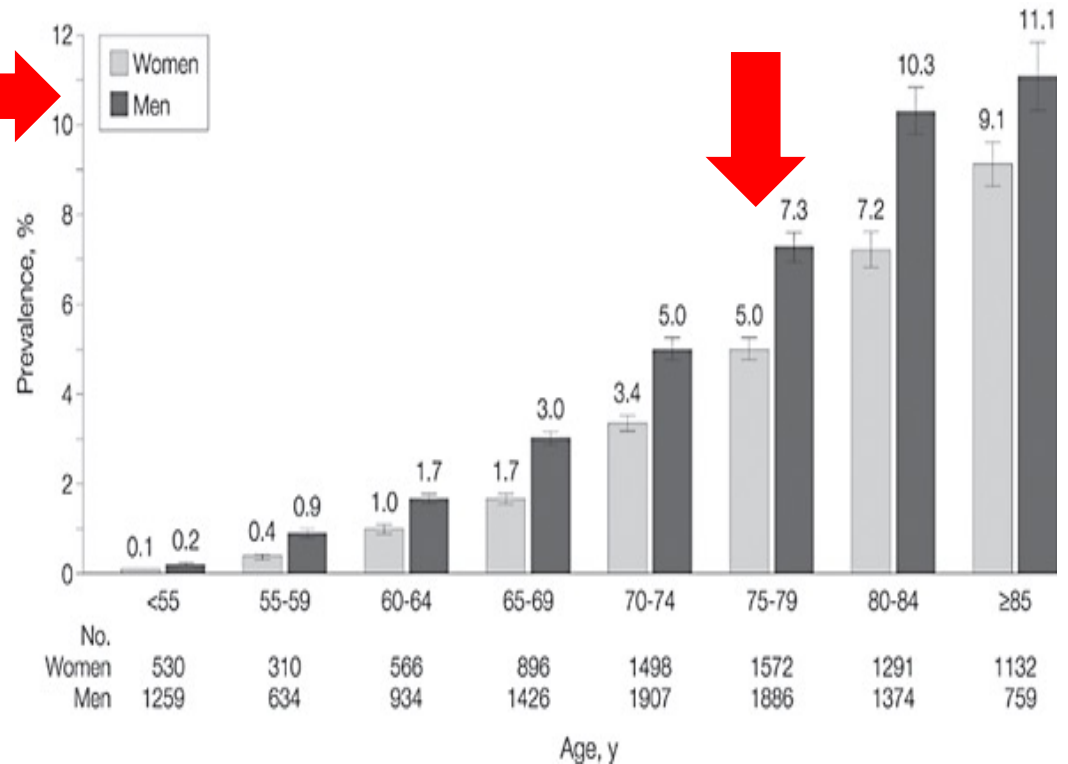
Sous-groupe manifestement bénéficiaire du NACO

Après analyse post-hoc et méta-analyses

La prévalence de la FA augmente avec l'âge

• **Patients de plus de 75 ans** →

- Patients avec insuffisance rénale (RESPECT-ESUS)
- Patients avec dysfonction ventriculaire gauche (NAVIGATE-ESUS)
- Patients avec dilatation auriculaire gauche (NAVIGATE-EUS)



(Go et al. The ATRIA study; JAMA 2001)

«L'aspirine reste le traitement de premier choix chez les ESUS sans évidence de FA documentée»

MAIS

«Prévalence de 5% de récurrence d'AVC sous aspirine 100 mg/j !»



Le challenge, dépister la FA infraclinique

Pas de FA observée ≠ exclusion formelle d'une FA!

I. Rendement bas des monitoring externe

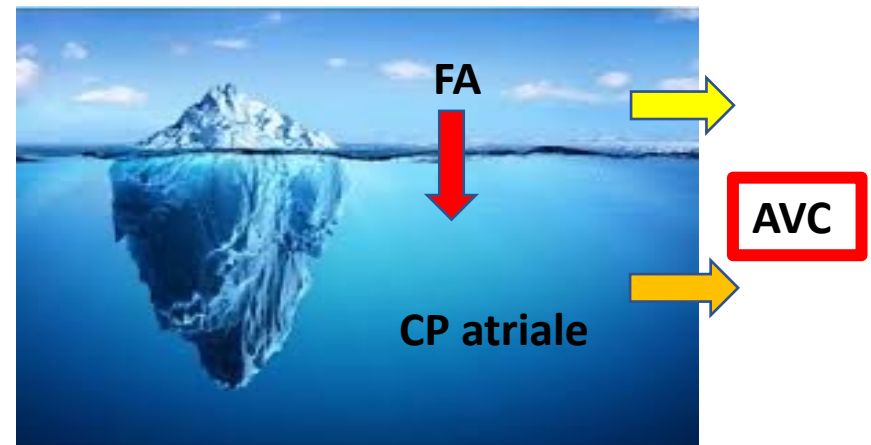
- **ECG (2%)** (*Bell C, Kapral M Can J Neurol Sci. 2000 Feb; 27(1):25-31*)
- **Holter de 24 h (4-5%)**
- **Moniteurs externes de longue durée (7-30j) 15-20% à 30j)**

II. FA subclinique souvent paroxystique et asymptomatique (*Etude ASSERT; Healey et al. NEJM 2012*)

Dussault C et al. Systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysio.* 2016;8:263-9.

III. FA = potentiellement symptôme final de la *cardiomyopathie atriale et différée dans le temps (charge faible)*

= dilatation + remodelling chronique de l'oreillette (*Ziegler et al. Scientific reports December 2019*)
70% des ESUS sans FA après monitoring prolongé
La dissociation temporelle entre FA et AVC (FA post-AVC et non l'inverse) plaide pour une telle entité



FA infraclinique, importance de son dépistage

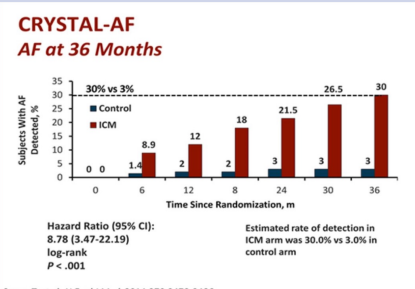
Augmentation du risque d'AVC

- **Associée à risque x 2.5 d'AVC** (*Etude ASSERT; Healey et al. NEJM 2012*)
- **Même si différée et de charge faible** (< 5 min) car probable symptôme final d'une cardiopathie atriale thrombogène (*Kim et al. Stroke 2022*)
- FA infraclinique à faible charge peut évoluer en FA à forte charge (*Healey et al. N Engl J Med 2012*)

AVC de moins bon pronostic

- Les AVC sur FA = souvent
 - particulièrement graves
 - associés à risque élevé de récurrence
 - de pronostic plus défavorable que les autres AVC ischémiques (**2x plus fatals**) (*Veltkamp et al. JAMA Neurol 2020*)

Evidence de l'intérêt du dépistage et de la surveillance de la FA:
l'introduction d'une AC réduit le risque de récurrence d'AVC, avec une réduction relative de 60-70 % (*Hart et al. Ann Intern Med 2007*)

Etudes	Design	Observation principale
<p>CRYSTAL-AF (2014)</p>  <p>CRYSTAL-AF AF at 36 Months</p> <p>Subjects With AF Detected, %</p> <p>Time Since Randomization, m</p> <p>Control (blue bars): 0, 2, 3, 3, 3, 3</p> <p>ICM (red bars): 1.4, 8.9, 12, 18, 21.5, 26.5, 30</p> <p>Hazard Ratio (95% CI): 8.78 (3.47-22.19)</p> <p>log-rank P < .001</p> <p>Estimated rate of detection in ICM arm was 30.0% vs 3.0% in control arm</p> <p>Sanna T, et al. N Engl J Med. 2014;370:2478-2486.</p>	<p>Essais randomisé contrôlé Comparaison Reveal XT versus monitoring standard de 24h à 3 ans</p>	<p>Supériorité de la détection de FA par MCI (Reveal LINQ) versus monitoring externe à 6 mois (8.9% vs 1.4%), 12 mois (12.4% vs 2.0%) et 36 mois (30% vs 3%) 10x plus de FA détectées par MCI à 3 ans</p>
<p>EMBRACE (2014)</p>	<p>Essais randomisé contrôlé Comparaison monitoring ext sur 30j vs holter sur 24h (détection FA de 30 sec)</p>	<p>A confirmé l'intérêt d'un monitoring prolongé. FA détectée à 30j, 16.1% vs 3.2% au Holter de 24h.</p>
<p>PER DIEM (JAMA 2021)</p>	<p>Etude clinique randomisée Comparaison MCI 1 an vs holter sur 30j (détection FA/flutter>2min) N=300; âge moyen 64 ans</p>	<p>Supériorité MCI sur 1 an vs Holter 30j chez patients avec AVC ischémique sans FA préalable-impact de l'âge 15.3% vs 4.7%</p>
<p>Cuadrado-Godia (2020)</p>	<p>Cohort (Comparison) Study Âge moyen 76 ans; AVC cryptogénique/AIT; MCI en intra-hospitalier (implantation ultra précoce) vs Holter de 24h</p>	<p>Fréquence de FA détectée à 30 mois: 70% MCI vs. 37.6% holter-24h</p>
<p>Exposito (2019)</p>	<p>Single-arm Study, âge moyen: 63 ans AVC cryptogénique; MCI vs monitoring ext sur 14 j</p>	<p>Follow up médian: 382 j; FA détectée :17% par MCI vs. 1.7% par monitoring ext</p>
<p>Triantafyllou (2020)</p>	<p>Cohort (comparaison) Study Âge moyen: 61 (MCI) / 59 (control); AVC cryptogénique/AIT;MCI vs holter sur 24h</p>	<p>Férquence de FA à 3 ans: 21% par MCI vs. 7.5% par Holter sur 24h</p>

Méta-analyses et près de 30 études observationnelles

Etudes	Design	Principale observation
Ko et al. 2022	Méta-analyse de 3 études RCT (CRYSTAL, PER DIEM et Stroke AF) N= 1233	Supériorité de détection de FA à 12 mois pour MCI : 13% vs 2.4%
Tsvigoulis et al. 2019	Méta-analyse de 2 RCT et 2 études observationnelles. N=1102; âge moyen 68 ans	Supériorité MCI vs holter 24h 2.5x plus de FA détectée 2.1x plus d'AC initiée 55% de réduction du risque de récurrence d'AVC
Tsvigoulis et al. 2022	Méta-analyse de 5 RCT et 3 études observationnelles	Supériorité MCI vs holter sur 24h pour détecter FA et introduire AC Réduction du risque de récurrence AVC dans les études observationnelles
Tsvigoulis et al. 2023	Méta-analyse de 7 études RCT N=9048; comparaison monitoring longue durée plus de 7j vs standard monitoring	Supériorité du monitoring prolongé vs monitoring standard pour détecter FA et initier anticoagulant avec réduction du risque de récurrence AVC

Arguments solides en faveur du monitoring cardiaque implantable quelque soit le type d'études (RCT, observationnelles, méta-analyses)

Long-term detection of subclinical atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients with insertable cardiac monitors

Methods

(Pantoni et al. Eur J Neurol juin 2025)

Results



Real-world data collection from 20 Italian hospitals

789

patients with cryptogenic stroke implanted with an ICM



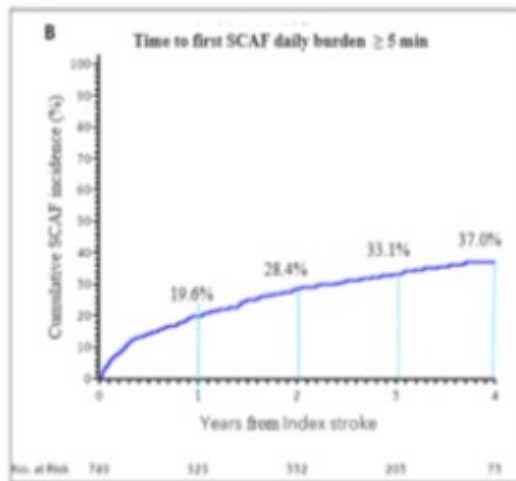
De septembre 2016 à février 2024



27.3

months of median follow-up (IQR 14.2-42.5)

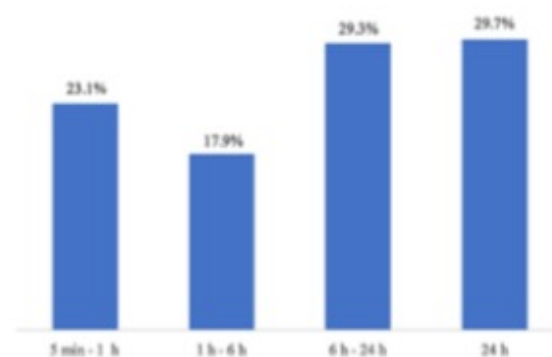
SCAF incidence over time



SCAF predictors

- $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 5$
- Anterior circulation stroke
- Cortical acute infarct

SCAF maximum daily burden



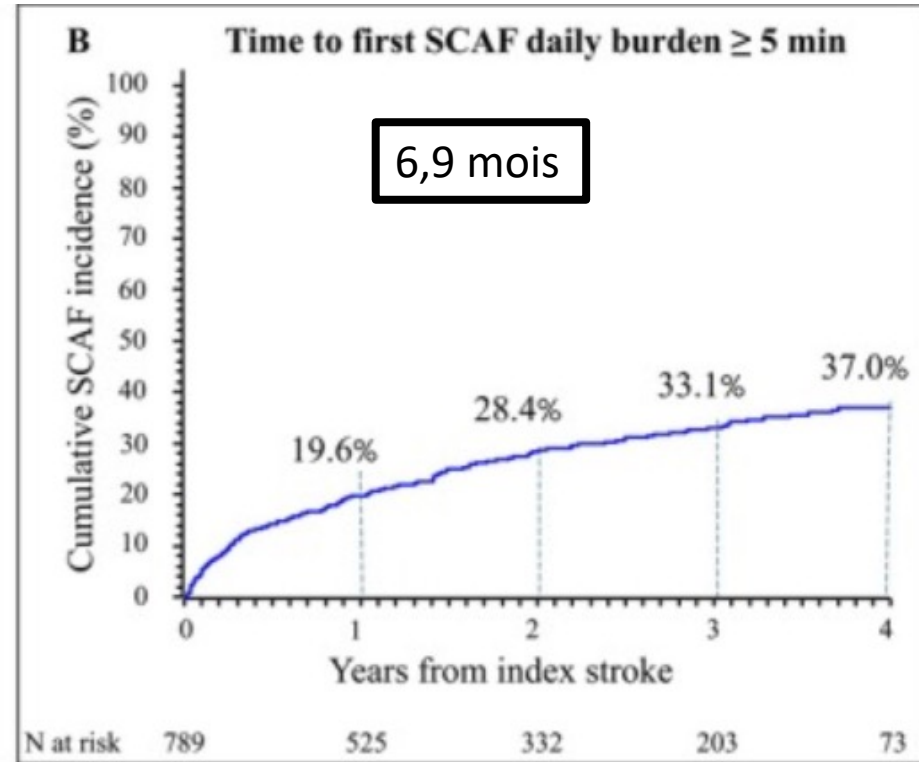
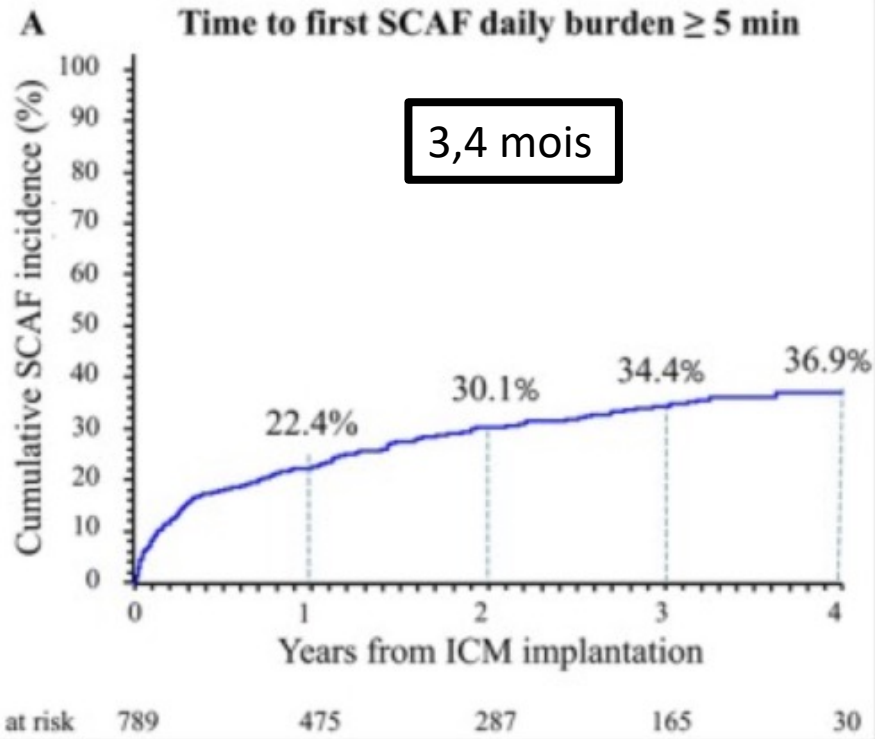
Therapy initiation

- 95.9% anticoagulants
- 28.1% antiarrhythmic drugs

Conclusions

This multicenter real-world project confirms that long-term ICM monitoring allows SCAF detection in one third of cryptogenic strokes, with more than than half of SCAF patients reaching a daily burden >6 hours

Temps écoulé avant détection de la FA



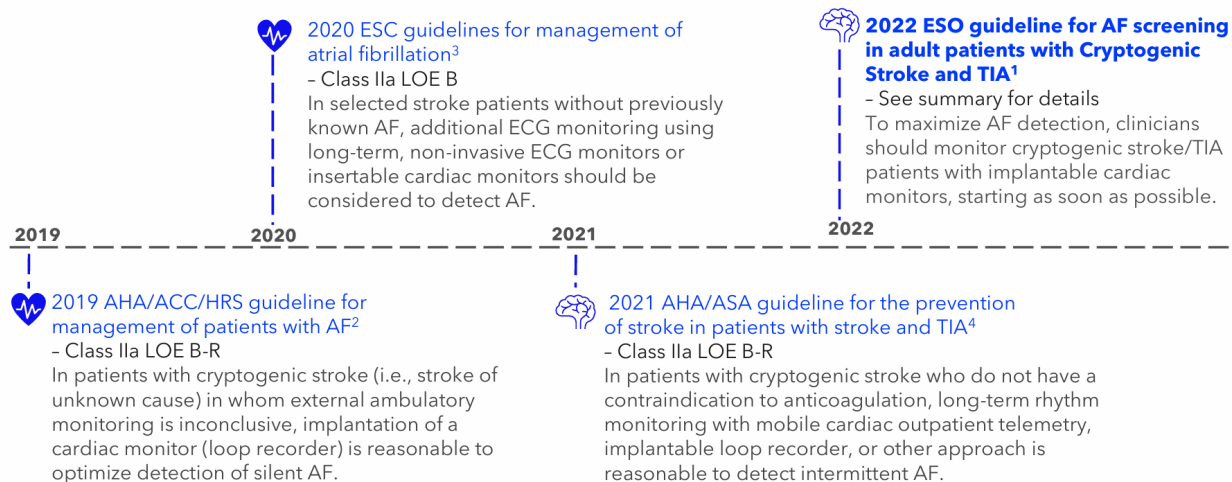
- FA infraclinique (charge ≥ 5 min), chez 229 patient (29%)
- 1^{er} épisode de FA subclinique = asymptomatique chez 198 patients (86,5%)
- AC initié chez 210 patients (95,9%) sans AC préalable; 1 patient avec fermeture de l'auricule gauche
- Introduction d'un anti-arythmique chez 43 patients (28,1%)

MCI, intérêt confirmé par des données solides de la littérature récente

- **Efficacité et taux supérieurs de détection** démontrés par plusieurs études pivots (*CRYSTAL (2014)* et *EMBRACE (Gladstone et al. NEJM 2014)*)
- **Impact clinique** avec réduction de la récurrence d'AVC grâce à l'introduction d'une anticoagulation dès la documentation de la FA (*Tsvigoulis et al. 2022*)
- **Bon rapport coût-efficacité** (plutôt que monitoring de 24-48h itératifs) (*Stroke-AF trial; Steven J Edwards et al; a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020*)

Recommandation des sociétés savantes (ESC, AHA/ASA, ESO) en faveur des monitorings prolongés par MCI chez les patients avec AVC de cause indéterminée et présentant des facteurs de risque de FA de même que chez les patients avec AVC sur macro- ou micro-athéromatose et facteurs de risque de FA.

Recent Guideline Updates for AF Detection in Cryptogenic Stroke/TIA
Neurology and Cardiology Societies



2022 ESO Guidelines for AF Monitoring

2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Practical Approaches for Arrhythmia Monitoring After Stroke: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

*La fibrillation auriculaire est détectable dans une proportion importante d'AVC sur micro-macro-athéromatose STROKE-AF. JAMA. 2021; Demeestere J et al. J AM Heart Assoc. 2016

Patient With Recent Ischemic Stroke

Determine the potential etiology

H&P, CT/MRI, ECG/hospital telemetry, echocardiography, head & neck imaging (CTA/MRA, carotid ultrasound, transcranial Doppler, serum studies)

High-risk cardioembolic source
(including AF detected before stroke)

Long-term anticoagulation*

Cardiac Monitoring

Only if patient no longer requires anticoagulation or if there is another arrhythmia concern (pauses, bradycardia, tachycardia)

Large-vessel/small-vessel disease *

Long-term antiplatelet*

Cardiac Monitoring

May be considered, preferably ≥ 14 days. An implantable cardiac monitor may be considered in select high-risk patients

AF >5 minutes

Anticoagulation likely recommended
(AF detected after stroke, notably a lower-risk population)

Unclear source (cryptogenic stroke)

Long-term antiplatelet*

Cardiac Monitoring

≥ 14 days. An implantable cardiac monitor may be used as the initial strategy in select high risk-patients

AF >5 minutes

Initiate anticoagulation
(presumed cardioembolic source)

No AF

Continue antiplatelet medications

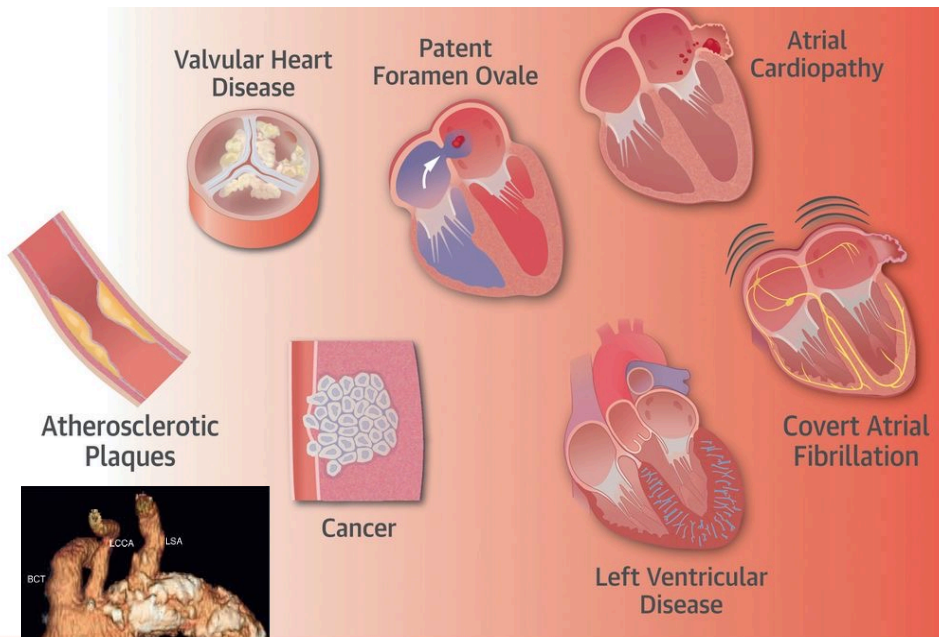
All stroke patients require optimized medical management, including:

- High-intensity statin (if stroke related to atherosclerosis)
- Long-term BP control
- Long-term glucose control
- Lifestyle interventions, including increased physical activity, weight loss if overweight, alcohol moderation, smoking cessation

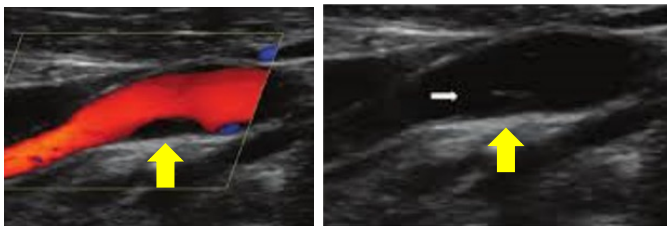
ESUS ≠ forcément FA: seuls certains ESUS bénéficieraient d'un monitoring cardiaque implantable

Critères d'identification des ESUS pas assez restrictifs. *Nécessité en amont d'un 2^{ème} tri dans un groupe hétérogène de causes*

Ntaios, G. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):333-40).



Pcronline.com



Researchgate.net

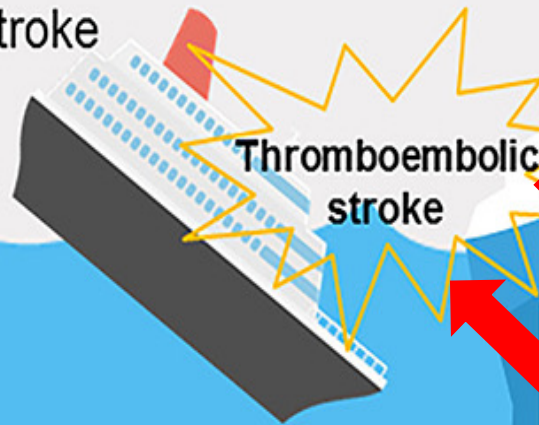
Meilleure sélection des patients à risque de cardio-embolisation

- ~~Athéromatose aortique complexe (*angio-CT sp*)~~
- ~~Plaque artérielle de moins de 50% mais à risque (*Imagerie+Doppler sp*)~~
- ~~Thrombophilie (*crase spéciale sp*)~~
- ~~FOP (25-30% population), recherché si pas de FRCV et si notamment pas de profil à risque de FA~~



- FA subclinique (x2.5 risque AVC)
- Substrat auriculaire thrombogène (*même en l'absence de FA*) (x2 risque AVC) (*Kamel et al. Int J Stroke 2019*)

↑
Cardioembolic stroke



Thromboembolic stroke

Fibrillation auriculaire



Abnormal atrial substrate
Cardiopathie atriale

↓
Cryptogenic stroke

Atrial structural remodeling
stretch, enlargement → fibrosis

Atrial electrical remodeling
conduction disturbances
shortening of atrial refractory periods

Congestive heart failure

Inflammation

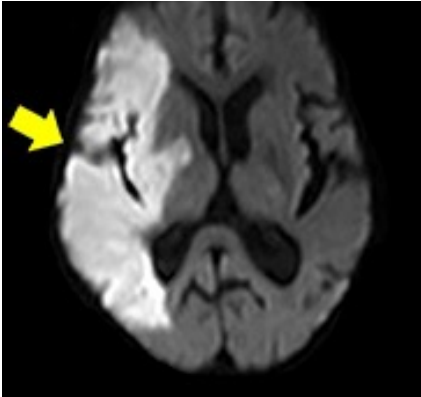
Sleep apnea

Lifestyle-related diseases
(hypertension, diabetes,
obesity, etc)

Aging

Genetic factor

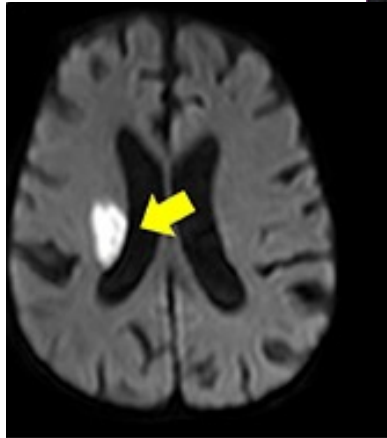
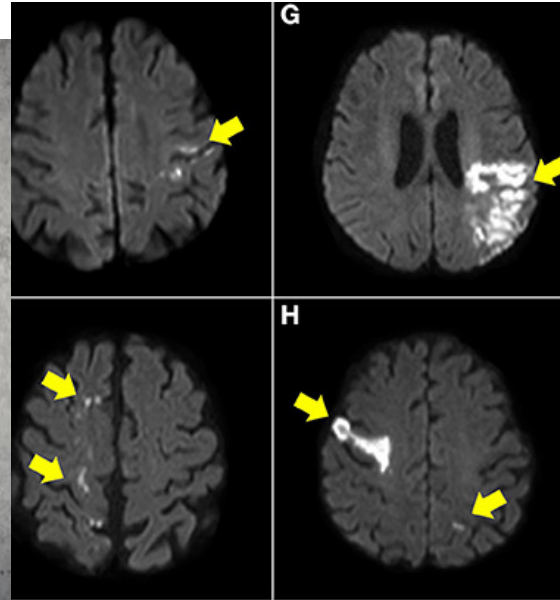
Une fois les autres causes d'ESUS exclues, comment identifier les candidats à un MCI ?



Chen et al. Front. Neurol.2022



Eso-stroke.org



Aucun paramètre radiologique ne permet de distinguer les ESUS entre eux !

(Relecture de l'étude Find-AF, Ilko et al. Stroke Res treat 2017)

Identification des patients selon une approche personnalisée

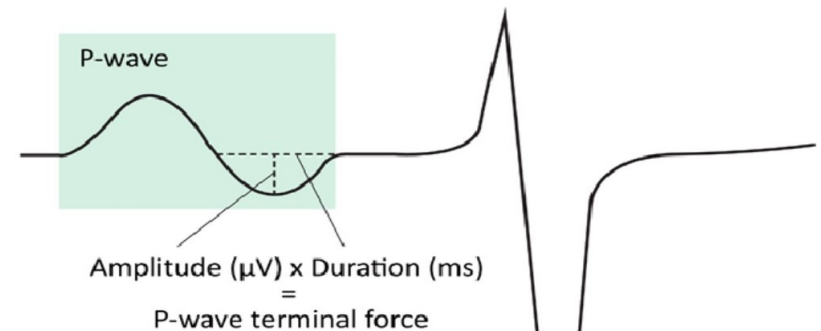
(Société Suisse de neurovasculaire; Swiss Med Wkly. 2025)

Variables cliniques

- **Âge > 75 ans** (à 80 ans, >10 % de la population souffre de FA)
- **Gravité de l'AVC**
- **HTA**
- **SAS**
- **Insuffisance cardiaque**
- **Maladie artérioscléreuse** (périphérique ou coronarienne)
- **Diabète**
- **Surpoids et obésité** (*risque augmenté de 49%*)
- **Café et OH en excès**
- **Tabac**

Marqueurs ECG

- **> 500 extrasystoles supraventriculaires /24h** ou tout cycle auriculaire de ≥ 20 battements/minute (CRYSTAL-study 2014; EMBRACE 2015)
- Force terminale de l'onde P dans la dérivation V1 (**PTFV1**) $>4000 \mu\text{V} \times \text{ms}$



(Wolder et al. Heart rhythm 2023)

Paramètres US cardiaque

- **Contraste spontané** ou thrombus dans l'oreillette
- Anomalies valvulaires (rétrécissement mitral rhumatismal, insuffisance mitrale ou tricuspидienne sévère)
- **Dilatation de l'OG** (diamètre > 40 mm ou volume indexé de l'OG > 34mL/m²) (*Kara et al Stroke 2012, Barnes et al. Mayo Clin Proc 2004, Di Tullio et al. Stroke 1999, Yaghi et al. Stroke 2015*)

Biomarqueurs sanguins

- **NT-proBNP**-*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (<200pg/ml, risque faible; >400pg/ml, haut risque; **aux HUG, cut-off de 300pg/ml**)
- **MR-proANP**-*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide* (<92 pmol/l, risque faible; >200 pmol/l, haut risque)
- Doser l'un ou l'autre en phase aiguë
- Seuls les seuils de MR-proANP sont validés pour tous les sous-types d'AVC dans les 5 premiers jours post-AVC
- **Les valeurs suggérées sont des indications et non des seuils absolus** (influçables par l'âge, le sexe, la fonction rénale, l'IMC)

Recommandations de la Société Suisse de Neurologie vasculaire

(Swiss Med Wkly 2025)

Proposed algorithm for deciding on the duration of monitoring for AF in patients with an ischemic stroke or TIA

12-channel ECG and continuous ECG monitoring for 24-48 hours *

AF diagnosis: manage according to guidelines

Risk Stratification for AF

Risk factors #	Comparatively low	Comparatively high
Patient characteristics		
Age, years	<60	≥75
Manifest heart failure, peripheral or coronary artery disease	Absent	Present
Echo and ECG biomarkers		
Left ventricular ejection fraction	Normal	<40%
Left atrial dilatation	Diameter <40 mm	>45mm LAVI >42 ml/m ²
Monitoring on the stroke unit	SVES <120/24h Atrial run <5 beats	SVES ≥500/24 hours Atrial runs >20 successive beats/24h
Blood Biomarkers		
MRproANP (validated for all stroke subtypes)	<92 pmol/L	>200 pmol/L
NTproBNP (no validated cut off*)	<200 pg/mL	>400 pg/mL

Low risk

0 high risk factors AND
≥2 low risk factors

Moderate risk

All between low and high risk

High risk

≥2 high risk factors

No further monitoring

Rhythm monitoring for a total of 7 – 30 days

Prolonged rhythm monitoring ≥30 days either by implantable cardiac device or repeat external loop-recorders (Holter)

- Chez les patients candidats pour MCI, **approche séquentielle recommandée** car FA détectée par ECG standard à l'admission (8%), dans la stroke unit chez (4%), par holter de courte durée (8%), par monitoring ext prolongé (4%)
- Contrairement aux recommandations de l'ESO, **importance des biomarqueurs et pas d'emblée de dispositif implantable**

Conclusion: OUI au MCI chez les ESUS mais NON à son usage généralisé et systématique

- **OUI, le MCI est un outil diagnostique indispensable** pour détecter la FA infraclinique
- **NON à son recours systématique** chez tout AVC d'origine indéterminée tant que la définition des ESUS reste en l'état si peu sélective; la FA détectée pourrait l'être fortuitement-coexistence de plusieurs causes possibles d'AVC chez un même patient
- **Seuls certains ESUS en bénéficient**
- Nécessité d'exclure en amont les autres causes potentielles d'ESUS (athéromatose aortique complexe, plaque vulnérable de < 50%, thrombophilie)
- Stratification du risque selon le profil du patient (âge, FRCV, paramètres ECG, échocardiographique et biomarqueurs sanguins)
- Pas de pose immédiate post-AVC mais après 1-2 ECG sur 7j
- Intérêt en prévention secondaire chez les patients victime d'AVC d'une origine connue mais avec profil à risque de FA

Le dépistage de la FA ne se limite plus à la compréhension de l' AVC initial mais vise désormais également à prévenir les récives

(Swiss Medical Society, mars 2025)