



Femmes avec AVC: traitées différemment ?

Symposium Annuel du Centre Cérébrovasculaire, CHUV, 19 septembre 2024

Friedrich Medlin

Service de neurologie, HFR Fribourg

friedrich.medlin@h-fr.ch



AVC ischémique – épidémiologie & sexe

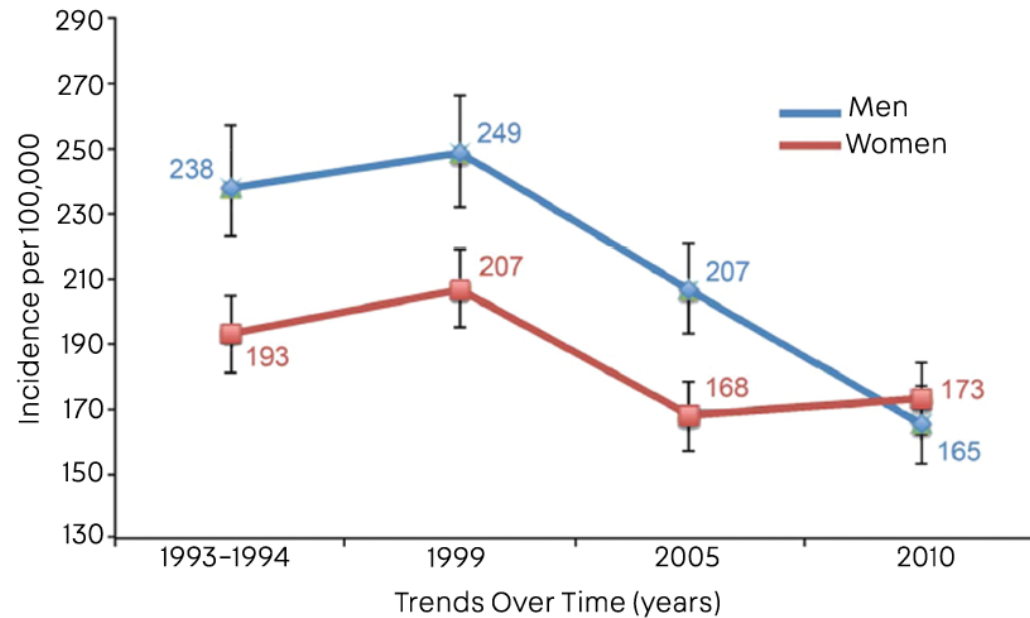
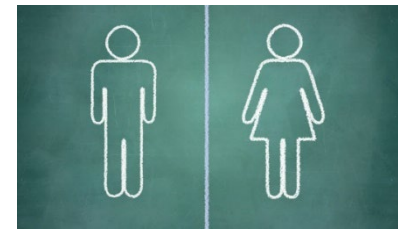


FIGURE 7-2

Ischemic stroke incidence rates and trends over time by sex. Incidence rates were adjusted by age and race. *P* values for comparisons made between 1993/1994 and 2010 were *P*<.001 in men and *P*=.09 in women.

Reprinted with permission from Madsen TE, et al, Neurology.³ © 2017 American Academy of Neurology.

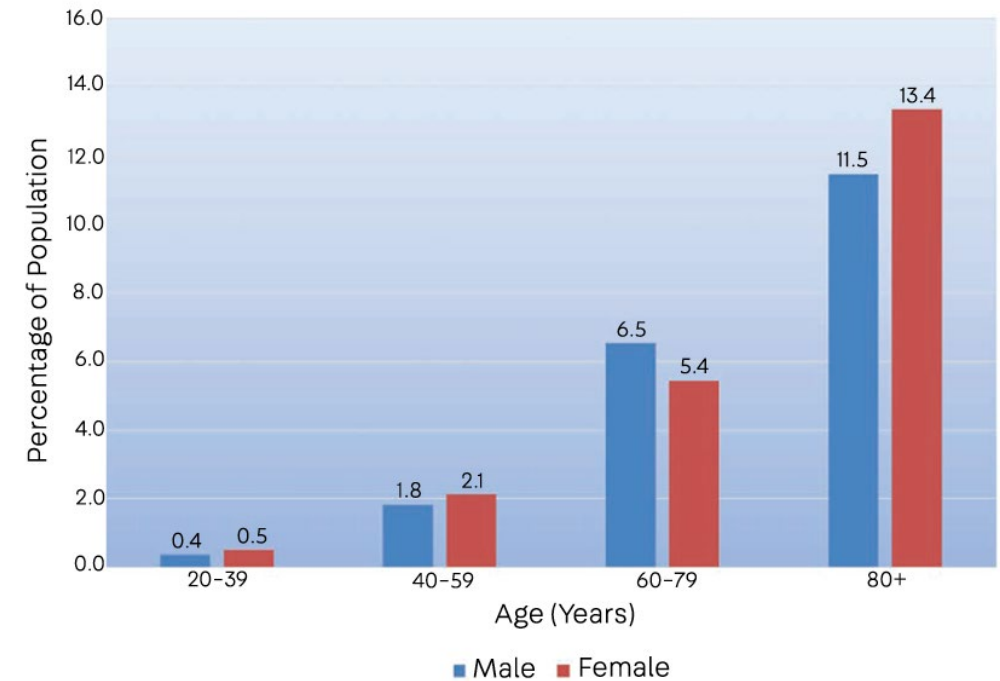


FIGURE 7-1

Prevalence of stroke by age and sex.

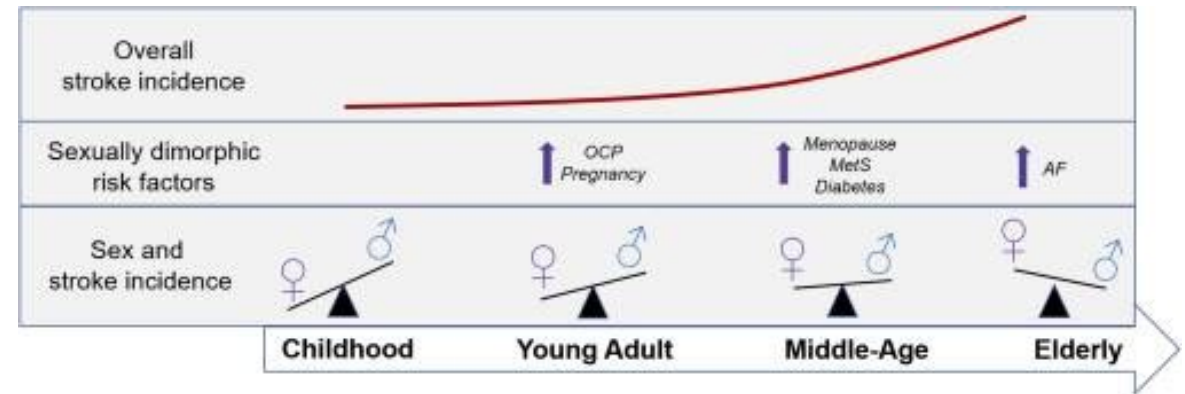
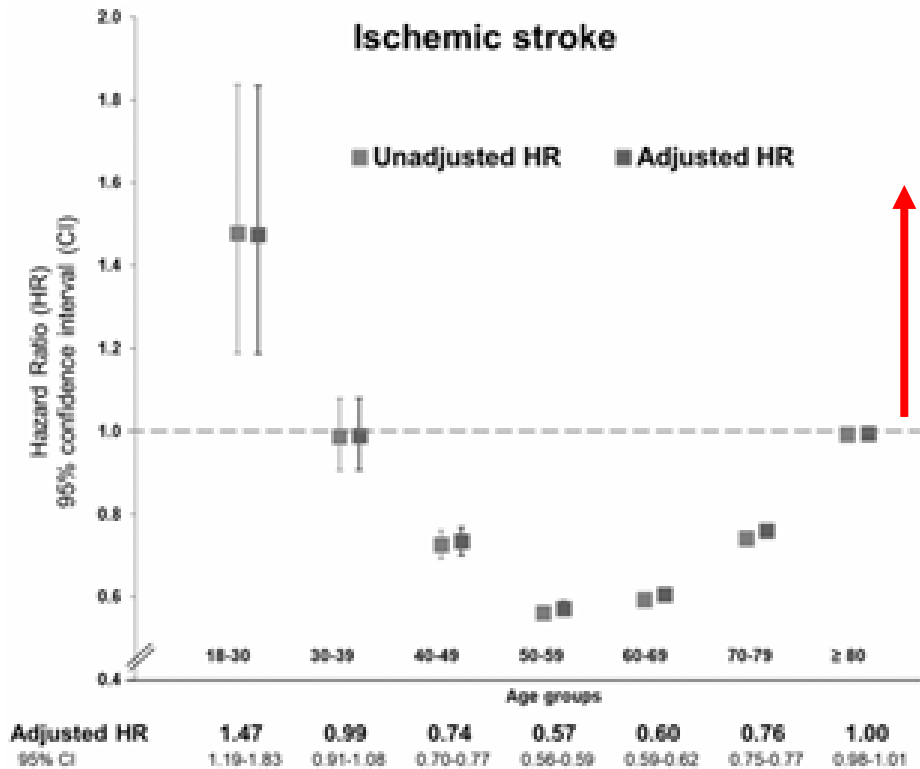
Reprinted with permission from Benjamin EJ, et al, Circulation.² © 2019 American Heart Association, Inc.

Continuum cerebrovascular diseases 2023

Sexe et risque d'AVC à travers la vie

- Etude de cohorte prospective 2003 – 2018; n=9.2 mio, 51% femmes (Canada)

Higher in female



Roy and Mc Cullough, Endocrinology 2018

Figure 2. Association between sex and incidence of stroke types in different age groups.

Vyas Stroke 2021

AVC – facteurs de risque traditionnels et spécifiques au sexe

M. Hanna et al.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 33 (2024) 107624

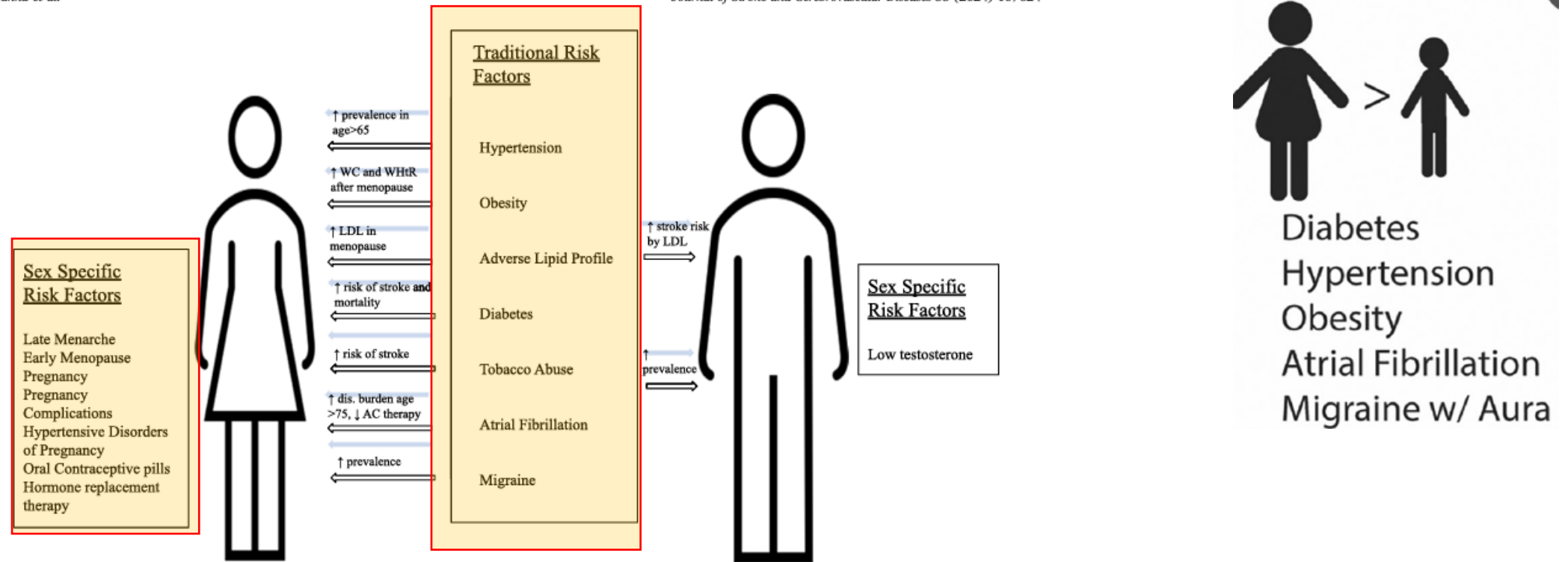
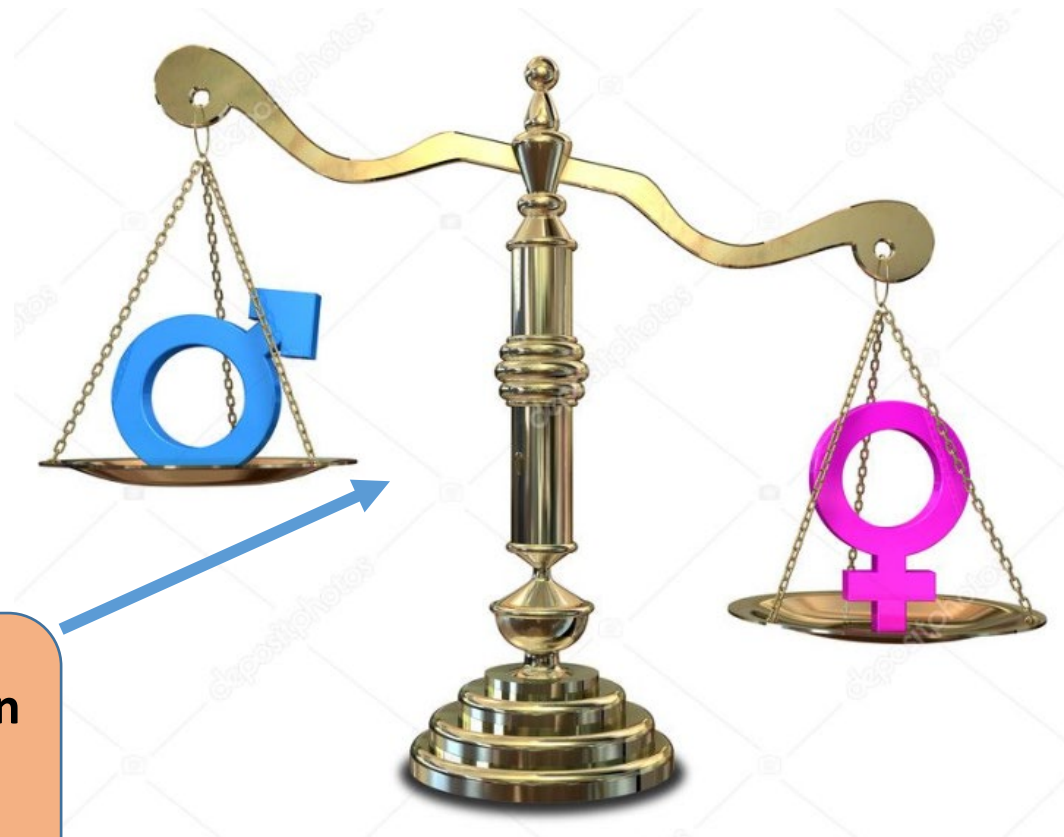


Fig. 1. An overview of the differential impact of traditional and sex-specific stroke risk factors in women and men. (Abbreviations: WC, waist circumference; WHtR, waist to height ratio; LDL, low-density lipoprotein; AC, anticoagulation).

AVC et devenir des patient-e-s



Différence de prise en charge / Accès aux soins?



Au moment de l'AVC

- Plus âgée (4-6 ans) et
- Handicap/comorbidités ↑
- Plus susceptible d'être veuve ou de vivre seul

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Toward a Better Understanding of Sex- and Gender-Related Differences in Endovascular Stroke Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons

Johanna M. Ospel, MD, PhD; Joanna D. Schaafsma, MD, PhD, Chair; Thabele M. Leslie-Mazwi, MD; Sepideh Amin-Hanjani, MD, FAHA; Negar Asdaghi, MD; Gillian L. Gordon-Perue, MBBS, DM; Philippe Couillard, MD; Niloufar N. Hadidi, PhD, FAHA; Cheryl Bushnell, MD, MHS, FAHA; Louise D. McCullough, MD, PhD, FAHA; Mayank Goyal, MD, PhD, FAHA, Vice Chair; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Epidemiology and Prevention

Ospel Stroke 2022

AVC → Femmes défavorisées ?

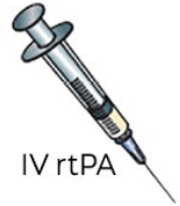
- Accès aux Stroke Unit ↓
- Délai pré-hospitalier ↑
- Bilan étiologique post-AVC ↓
- Sous-utilisation de la TIV (OR 0.87) ↓
- Prévention médicamenteuse ↓
- Complications internistiques ↑
- Neuroréhabilitation ↓, soins palliatifs ↑

... mais

- *Littérature très hétérogène + résultats inconsistants (différences géographiques, tendances temporelles...)*



Traitement de revascularisation aigu et sexe



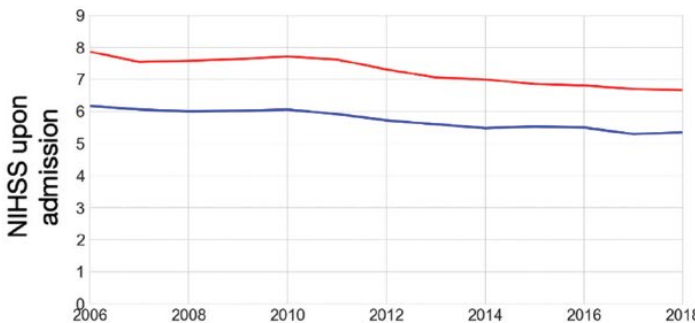
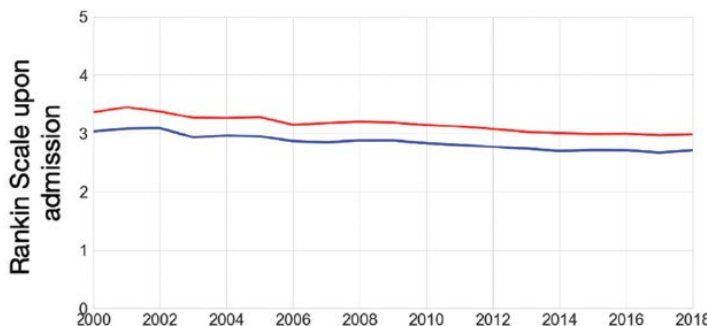
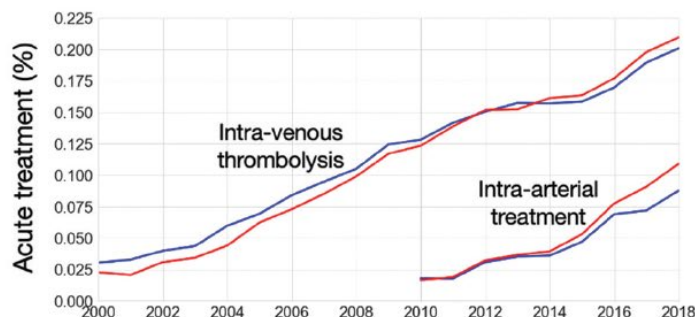
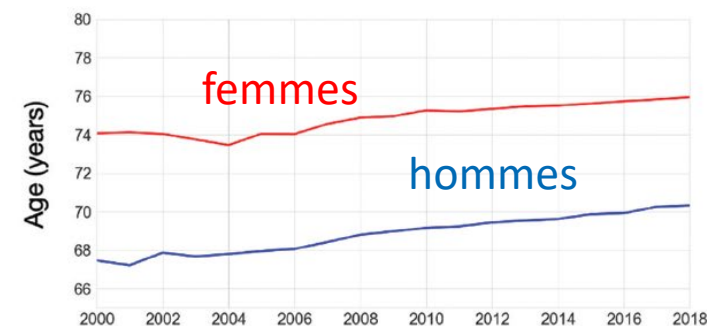
■ Thrombolyse intraveineuse (TIV)

- Etude de cohorte européenne multicentrique (TriSP) → femmes moins bon devenir après TIV (Spaander et al. Stroke 2017)
- SSR: Pas de différence de sécurité (TIV) concernant l'utilisation d'antiplaquettaires avant l'admission mais meilleure devenir à 3 mois chez les hommes (Nosedá, CNS Drugs 2023)
- **Meta-analyse (17 études; 2008-2018):** Femmes traitées moins fréquemment par TIV (unadjusted OR 0.87) (Strong, Neurology 2020)

■ Traitement endovasculaire (TEV)

- Taux de TEV ↑ chez les femmes (German nationwide administrative database; 2013-2017) (Weber, Stroke 2019) et une étude transversal rétrospective aux US (Otite, Stroke 2021)
- Devenir comparable entre sexes des patients traités par TEV (Sheth Stroke 2019, Goyal Lancet 2016)
- DEFUSE-3: Femmes → Meilleure circulation collatérale (baseline core volumes ↓ et ischemic core growth ↓) (Dula et al. Stroke 2020)

TIV/TEV: Différences entre les sexes ? - Time trend ?



- Etude rétrospective du registre allemand (Nord-Ouest)
- N \approx 750 000 patients (2010-18)

Bonkhoff, Stroke 2021

- Moins des écarts de traitement liés à l'âge, à la race et au sexe pour TEV/TIV au fil du temps
 - Étude rétrospective, transversale, américaine (2016-17; n=4.4 mio)
 - Femmes > hommes traités par TEV (20% plus probable)

Otite Stroke 2021

Stroke Unit Care & bilan étiologique



Complete Exam



- Femmes: moins souvent évaluées par un spécialiste neurovasculaire et bilan diagnostique de base (Turtzo, Cerebrovasc 2008; Bruce, J Am Heart Assoc 2022)
- Admission en Stroke Unit: femmes plus (Carcel, Neurology 2019) ou moins susceptible (Olié, J Clin Med 2022) d'être admises
- L'imagerie cérébrale et vasculaire ↓ réalisée chez les femmes (Turtzo, Cerebrovasc 2008; Bruce, J Am Heart Assoc 2022; Gattringer, Stroke 2014; Perez-Sanchez, Health Equity 2024)
- Evaluation carotidienne ↓ chez les femmes (Smith, Neurology 2005; Di Carlo, Stroke 2003; Kapral, Neurology 2009)
- ETT/ETO ↓ chez les femmes (Smith, Neurology 2005; Turay, Stroke 2006; Di Carlo, Stroke 2003)
- Pas de différence significative dans le bilan cardiaque (Watanabe Cerebrovasc disease 2009; Kapral, Neurology 2009)
- Dépistage de la FA ↓ post-AVC chez les femmes (Kostopolou, Clin Cardiology 2020, Madsen, Stroke 2018)

AVC et prise en charge – inégalités?



- Etude prospective multicentrique
- **1993-94**; n=4500
♀ = 50,2%
- Résultats → femmes:
 - Test diagnostiques ↓
 - Chirurgie carotidienne (TEA) ↓
 - Pas de différence: Physio-, ergo- ou logopédie



10

Di Carlo 2003, Stroke

- Etude rétrospective multicentrique (GWTG-Stroke program)
- **2003-2007**; n=380 000
♀ = 52.6 %
- Résultats → femmes:
 - TIV < 2h ↓
 - Prophylaxie thromboembolique ↓
 - TTT antithrombotiques ↓
 - TTT hypolipémiant ↓
 - Conseil → style de vie ↓



Reeves et al. Stroke 2009

- Méta-analyse (ad hoc analyse de 5 RCT)
- N= 19 900; ♀ = 40%
2005-2018 (Interact -1/2, Enchanted, HeadPost, SCAST)
- Résultats → femmes:
 - Admission UCV ↑
 - Admission SI ↓
 - Intubation ↓
 - Antipyrétique ↓
 - Pas de différence: Prévention 2°, HPBM/HNF, NCH etc...)



Carcel et al. Stroke 2019

- Etude rétrospective multicentrique
- **2015-2019**;
N= ≈ 840 000; ♀ = 37%
- Résultats:
 - Pas de différence significatives de mesures de performance hospitalière à l'admission et sortie



Gu, Eur J Neurol 2022

Sex differences in acute service delivery, n=5347



▪ Âge médian 74,6 ans ; 45% biologiquement féminin

▪ Analyse rétrospective: 2003-2019

Outcome	Unadjusted ratio ^a	95% CI	p unadjusted	Adjusted ratio ^a	95% CI	p adjusted
Onset-to-door time (hours)	1.02	1.01-1.03	<0.01	1.09	1.04-1.14	<0.01
Diagnostic exam score (0-8)	0.91	0.88-0.94	<0.01	0.85	0.85-1.04	0.21
Acute revascularization treatment, i.e., IVT and/or EVT (%)	1.09	0.91-1.3	0.26	1.05	0.91-1.22	0.48
Door-to-needle time for IVT (hours)	0.99	0.97-1.01	0.28	0.95	0.86-1.05	0.34
Door-to-puncture time for EVT (hours)	1.01	0.95-1.07	0.75	1.15	1.05-1.25	<0.01
Subacute revascularization for symptomatic carotid stenosis (50%-99%)	0.36	0.25-0.52	<0.01	0.63	0.33-1.18	0.15
Length of hospital stay (days)	1.01	1.00-1.01	0.6	1.03	0.99-1.07	0.19
Change in goals of care	1.4	1.18-1.67	<0.01	0.99	0.8-1.23	0.92

205 min vs. 177 min

98 min vs. 92 min

1.7% vs. 4.4%

9 vs. 8 jours

11 Results of the UVA et MVA analysis; reference male sex

Medlin, EJM 2024

Sténose carotidienne et sexe

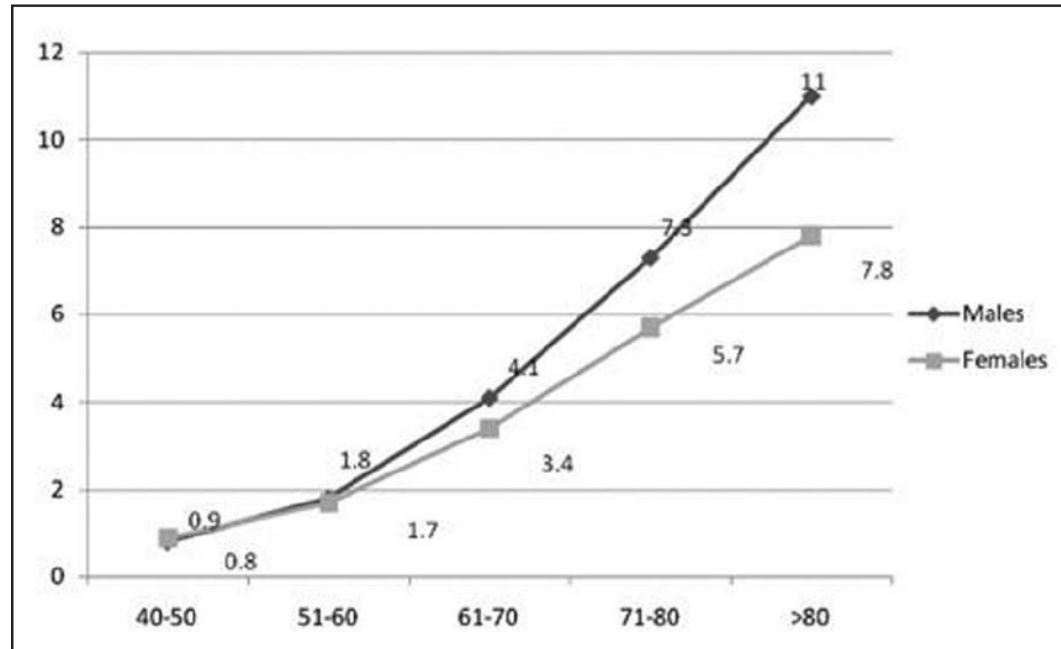
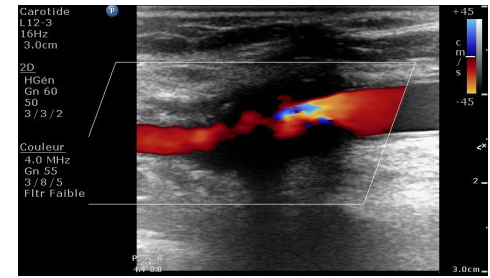


Figure 1. Relationship between age (horizontal axis), sex, and prevalence (vertical axis) of carotid artery stenosis ($\geq 50\%$).

Reproduced from Rockman et al²⁵ with permission. Copyright ©2013, Elsevier.

Rockmann, Stroke 2022

- Risque d'AVC associé au degré (%) de sténose indépendant du sexe (Howard et al. Lancet Neurol 2021)
- Femmes → artères carotides internes de plus petit calibre & segments sténosés plus courts (Rothwell, BMJ 1997)
- Instabilité de plaque ↑ chez les hommes (sténoses légères à modérées) (van Dam-Nolen, Stroke 2021)

Sténose carotidienne et chirurgie: différences entre sexes?

Table 14. Representation of Women in Carotid Intervention Trials

Trial	Total Patients (% Women)
NASCET ⁴⁰⁹	663 (32)
NASCET moderate ⁴¹⁰	2303 (29)
ECST ⁴¹¹	3035 (28)
ACAS ⁴¹²	1662 (34)
ACST ⁴¹³	3120 (35)
EVA-3S ⁴¹⁴	520 (25)
SPACE ⁴¹⁵	1207 (28)
CREST ⁴¹⁶	2522 (35)

- Analyses de sous-groupes d'essais randomisés
→ femmes bénéficient moins de la chirurgie (TEA) pour les sténoses symptomatiques, à cause d'une morbidité péri-opératoire ↑
(Rothwell, Lancet 2004)



- TEA: effet du traitement et complications péri-procédurales similaires entre les sexes
(Bonati, Lancet 2010; Dansey, J Vasc Surgery 2020; Howard, Lancet Neurology 2011; Bonati et al. Eur Stroke J 2021, Luebke BMC Cardiovasc. Dis 2015)

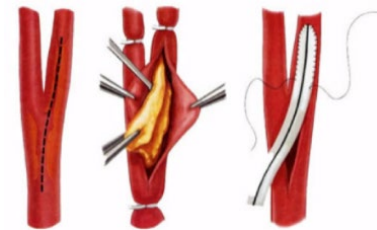
Sténose carotidienne et chirurgie: différences entre sexes?

Table 4 Carotid endarterectomy/angioplasty rates in women vs men within 6 months of emergency department visit or hospital admission for stroke or TIA

	Women	Men	OR (95% CI)	p Value
Entire cohort, n/n (%)	69/3,096 (2.2)	141/3,293 (4.3)	0.51 (0.37-0.70)	<0.001
Subgroup with moderate to severe (50%-99%) carotid stenosis, n/n (%)	46/445 (12.4)	100/584 (19.2)	0.56 (0.38-0.81)	0.003
Subgroup with severe (70%-99%) carotid stenosis, n/n (%)	41/184 (26.1)	82/296 (31.4)	0.75 (0.49-1.15)	0.212
Subgroup with severe (70%-99%) carotid stenosis and no apparent contraindications to surgery, n/n (%)*	32/105 (36.2)	67/162 (45.7)	0.62 (0.37-1.05)	0.125

*Apparent contraindications to carotid surgery include disabling stroke (as indicated by a modified Rankin score of 4 or 5), noncarotid territory stroke, metastatic cancer, dementia, residence in a nursing home or other chronic care facility, and evidence from the chart of a palliative philosophy of care.

- Etude de cohorte canadienne multicentrique (2003-2007) (Kapral, Neurology 2009)
 - Patients admis pour AVC/AIT (n≈6400); ♀ = 48%
 - Prévalence de sténose carotidienne sévère symptomatique homme > femmes
- Taux de TEA et imagerie carotidienne moins fréquente chez les femmes en particulier pour sténoses modérées



Femmes → tendance à recevoir moins fréquemment une TEA pour une sténose carotidienne symptomatique avec un délai plus long (2x plus long) (Di Carlo Stroke 2003, Poisson Stroke 2010)

Sténose carotidienne et traitement de revascularisation

Table II. Preoperative medications

	CEA asymptomatic			CEA symptomatic			CAS asymptomatic			CAS symptomatic		
Preoperative medication												
Antiplatelet	87.10%	89.00%	<.001	88.10%	89.80%	<.001	94.10%	94.40%	.6	94.60%	94.40%	.80
Dual antiplatelet	–	–	–	–	–	–	69.60%	70.90%	.27	69.10%	72.70%	.008
Statin	78.70%	81.90%	<.001	79.90%	82.80%	<.001	80.80%	82.90%	.028	80.30%	83.60%	.003
Discharge medications												
Antiplatelet	95.20%	96.00%	<.001	95.90%	96.60%	.007	98.70%	99.00%	.17	98.60%	98.60%	.97
Dual antiplatelet	–	–	–	–	–	–	88.00%	88.50%	.54	86.70%	89.00%	.02
Statin	83.60%	86.30%	<.001	86.80%	89.60%	<.001	84.90%	86.90%	.02	85.40%	89.20%	<.001
CEA, Carotid endarterectomy	♀			♀			♀			♀		
P value < .05 are listed in bold												

➤ Femmes moins fréquemment sous traitement antiplaquettaire et statine en préopératoire!

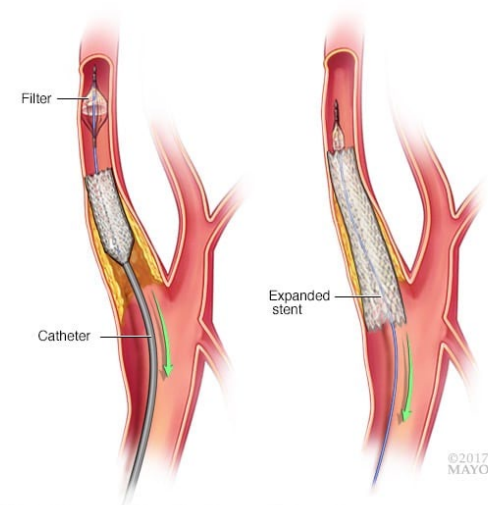
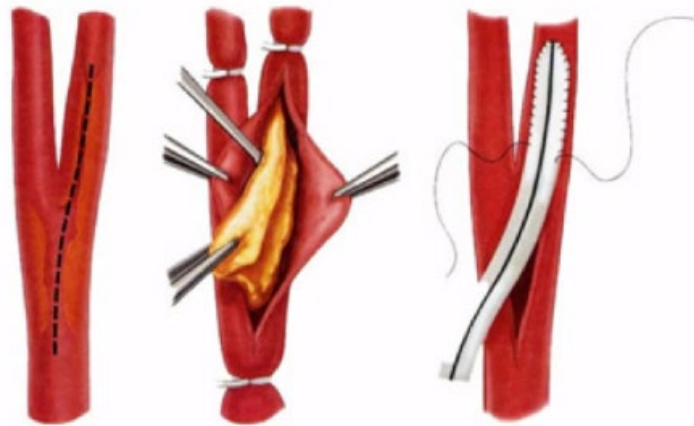
- Analyse retrospective (registre Vascular Quality Initiative) multi-centrique aux US (données 2012 – 2017); real world data.
- TEA → : Complications per-/postopératoire à 3 mois similaires entre les sexes
- Femmes:
 - TEA → Mortalité à 1 mois ↑ pour sténose symptomatique
 - CAS → risque d'AVC péri-procédural ↑ pour sténose asymptomatique

(Dansey J Vasc Surg 2020)



2021

European Society of Cardiology
and Vascular Surgery
- ESC/ESVS Guidelines 2023 -



Recommandations actuelles indépendantes du sexe

Foramen ovale perméable - rôle de sexe ?

Ashgar, et al. 2021

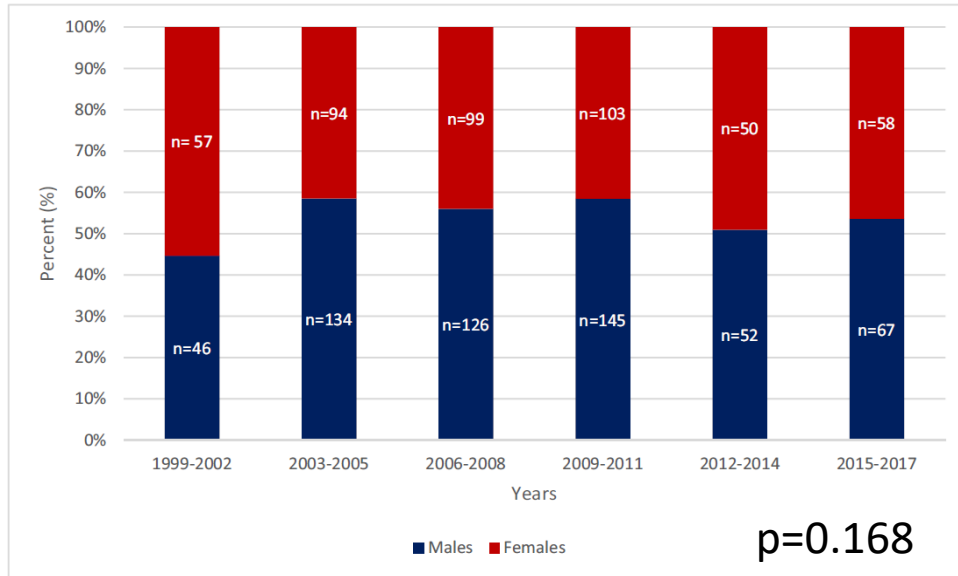
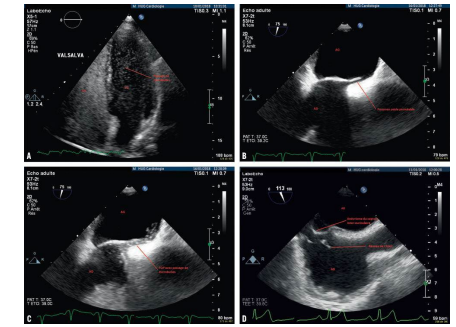


Fig. 1. PFO closure over the years by sex (all patients, n = 1031).

American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice 21 (2022)



- Etude de cohorte rétrospective
- 2007 – 2017 (Toronto, CA)
- N=1031 patients, âge moyen 47 ans, 44.7% femmes

■ Résultats:

- % fermeture de FOP
- Complication procédurale
- Récidive d'AIT/AVC, FA post-fermeture

Pas de différence

- Prévalence des patients avec AIT/AVC cryptogénique et FOP ($\approx 33\%$): Hommes > femmes
 - Localisation: circulation antérieur ($\underline{E} > H$), circulation postérieur ($\underline{H} > F$)
 - Anomalies morphologiques à l'ETT (grade FOP, ASIA etc.) similaires entre les sexes

Différence de sexe pour la durée de séjour et soins palliatifs

- Hospitalisation plus longue et taux d'admission ↑ en EMS chez les femmes suite à un AVC ischémique ↔ absence de soignant à la maison (Sommerford, Ann Epid 2004)
- Le sexe biologique n'est pas un prédicteur indépendant de la durée du séjour après un AVC (Koton, Neurology 2020, Medlin EJM 2024)
- Le sexe n'est pas un facteur prédictif de transition vers un traitement de soins palliatifs (Hausammann & Maslias, BMJ 2022)
 - ≈ 10% des patients victimes d'un AVC ischémique
 - délai médian de prise de décision 3 jours
 - prédicteurs: transit en SI(OR 3,2), mRS pré-AVC > 2 (OR 2.3) ; cancer métastatique (OR 6.6), pathologie vasculaire subaiguë importante au CT en territoire ischémique (OR 2.97)...

Table 3 The Prolonged Length of Stay score

Predictor	Categories	Score
Stroke type	IS	0
	ICH	1
LOC	Alert	0
	Decreased	1
History of CHF	No	0
	Yes	1
Prior AFib	No	0
	Yes	1
Severity (NIHSS)	0-5	0
	6-10	2
	11-20 ^a	3
	>20	1

Koton, Neurology 2020



Femmes > hommes

Femmes = hommes

Femmes > hommes

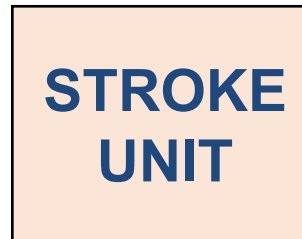
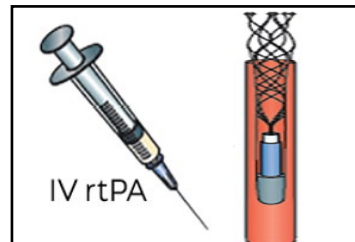
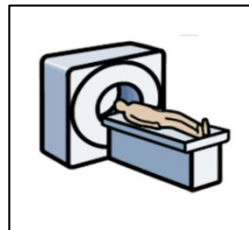
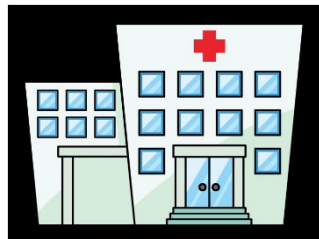
Symptom onset-to-door

Door-to-IVT/EVT

Durée de séjour

Door-to-Imaging

Imaging to IVT/Groin Puncture



Reconnaissance

Transport

Urg.

Diagn.

TTT

Admission Bilan














NRHI/RAD

- Isolation social chez les femmes ↑
- Symptômes atypiques et non focaux

- Taux de ttt par TIV (femmes (↓))
- Taux de TEV égaux ou ↑ dans les pays occidentaux

- Femmes plus souvent veuve et handicap pré-AVC plus élevé
- Femmes → NHRI ↓

Littérature → tendance temporelle vers l'équité dans le taux d'admission SU et TIV/TEV !

Risk factors 	Diagnosis 	Treatment 	Outcomes 
<p> Differences in prevalence of risk factors</p> <p> Differences in strength of the risk factors</p> <p> Sex specific risk factors (APO, early menopause, hormonal factors)</p>	<p> Less complete evaluations</p> <p> More likely diagnosed with stroke mimic</p>	<p> Less likely given IV rtPA; more likely given endovascular thrombectomy</p> <p> Under-representation of women in trials</p>	<p> Larger number of deaths per year</p> <p> Higher disability after stroke</p>

AVC / Sous-représentation des femmes dans les essais cliniques

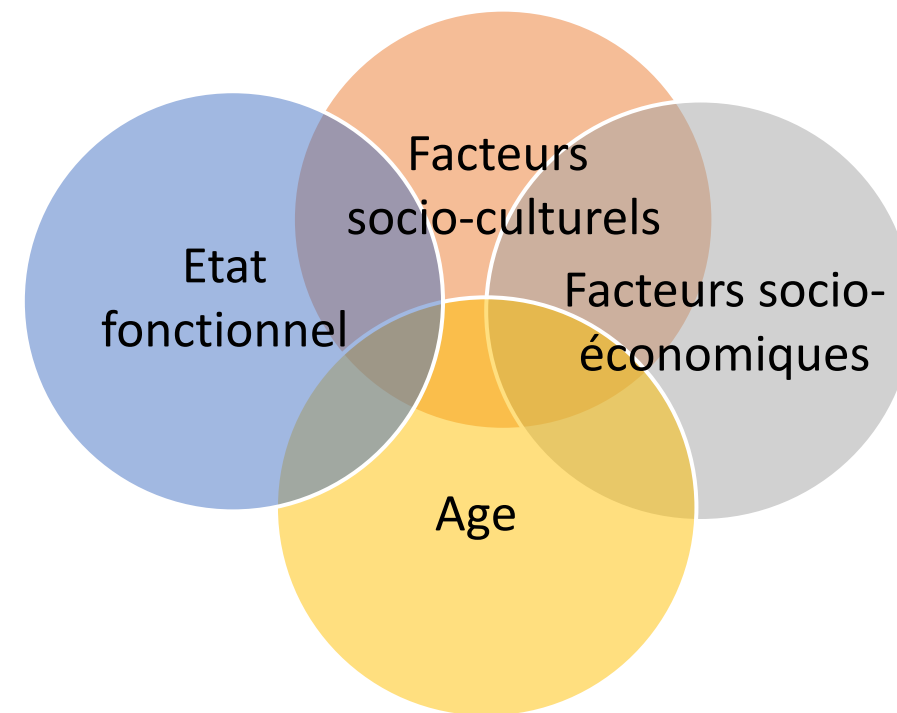
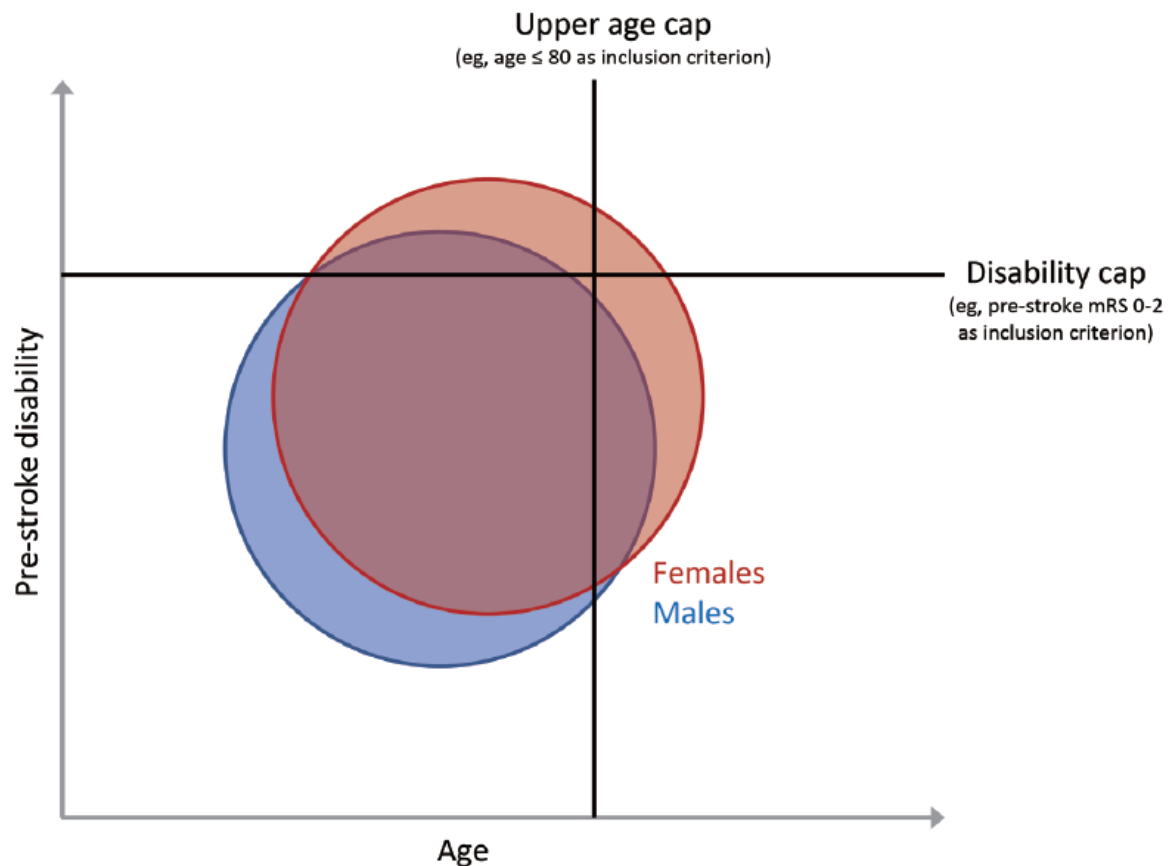


Figure 3. Exclusion criteria in clinical trials and their effect on the representativeness of the female and male stroke patient population.

Take home messages



- AVC → délai pré-hospitalier plus long chez les femmes
- Traitement de revascularisation aigu: Equité entre les sexes pour la TIV et TEV ↑ chez les femmes
- Femmes → bénéficient probablement moins d'un bilan étiologique complet & possiblement médicamenteux optimal que les hommes
- Sténoses carotidiennes symptomatiques: femmes → moins souvent traités par TEA et délais plus longues
- Importance d'inclure davantage des femmes (en particulier > 85 ans) dans les essais cliniques → traitement plus individualisé (p.e sténose carotidienne etc...)?



Merci pour votre attention !