



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Mémoire

Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité

Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection

Y. Bejot, O. Rouaud, I. Benatru, A. Fromont, G. Couvreur, M. Caillier, A. Gentil, G.V. Osseby, M. Lemesle, P. Decavel, E. Medeiros, Th. Moreau, M. Giroud*

Registre dijonnais des AVC, laboratoire associé à l'Inserm–institut de Veille-Sanitaire, EA4184, université de Bourges, faculté de médecine, 3, rue du Faubourg-Raines, B.P. 1519, 21033 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 17 janvier 2007

Reçu sous la forme révisée le 10 mai 2007

Accepté le 17 juin 2007

Disponible sur Internet le 5 février 2008

Mots clés :

Accidents vasculaires cérébraux
 Infarctus cérébral
 Hémorragie cérébrale
 Épidémiologie
 Population

Keywords:

Stroke
 Cerebral infarct
 Cerebral hemorrhage
 Epidemiology
 Population

RÉSUMÉ

Introduction. – Le registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est le seul registre de population qui a fonctionné sans discontinuité depuis plus de 20 ans dans le domaine de la neurologie en France. Il a permis d'établir de façon formelle les données épidémiologiques des AVC au sein d'une population non sélectionnée.

Patients et méthodes. – Nous avons recueilli 3142 infarctus cérébraux dont 1708 étaient secondaires à un athérome des grosses artères, 725 secondaires à une lipohyalinose des artérioles perforantes ou infarctus lacunaire, 497 secondaires à une embolie cardioembolique, 212 secondaires à une dissection carotidienne ou vertébrale et 134 d'origine indéterminée, associés à 341 hémorragies cérébrales et 74 hémorragies méningées.

Résultats. – Parmi les données d'épidémiologie descriptive les plus marquantes, nous avons retenu les résultats suivants : les taux d'incidence standardisés par âge et par sexe des AVC de novo sont restés stables, sans variations significatives ; l'âge moyen de survenue des AVC a significativement reculé de cinq ans chez l'homme, de huit ans chez la femme, confirmant l'augmentation de l'espérance de vie sans AVC ; les taux de mortalité des AVC à 28 jours ont baissé de 10 % chez l'homme âgé de moins de 75 ans ($p = 0,01$) et ont baissé de 10 % chez la femme âgée de moins de 65 ans ($p = 0,03$), grâce à la baisse des taux de mortalité des AVC lacunaires ($p = 0,05$) et hémorragiques ($p = 0,03$) ; la répartition des facteurs de risque s'est, elle aussi, profondément modifiée. La prévalence d'hypercholestérolémiques a augmenté de 17 % sur 20 ans ($p < 0,01$), comme celle des patients diabétiques ($p < 0,01$). En revanche, la prévalence de patients tabagiques a baissé de 15 % en 20 ans ($p < 0,01$) comme la prévalence d'antécédents d'infarctus du myocarde qui a baissé de 4 % ($p = 0,02$). Parmi les travaux d'épidémiologie analytique menés sur des cohortes issues de la population dijonnaise, nous avons démontré : le rôle délétère de l'hyperglycémie en phase aiguë sur le pronostic d'un infarctus cérébral ; l'association entre la baisse de l'apolipoprotéine E liée à l'HDL-cholestérol et l'infarctus athérothrombotique ; l'activation des facteurs de la coagulation dans les infarctus cérébraux ; la chute des taux du N-acetyl-aspartate, marqueur de la masse

* Auteur correspondant. Service de neurologie, CHU, 3, rue du Faubourg-Raines, 21000 Dijon, France.

Adresse e-mail : maurice.giroud@chu-dijon.fr (M. Giroud).

0035-3787/\$ – see front matter © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2007.06.003

neuronale et l'élévation des taux de lactates, marqueur du métabolisme anaérobie, mesurée par la spectroscopie du proton en imagerie par résonance magnétique (IRM) au sein des infarctus athérotrombotiques ; la libération de la glycoprotéine V plaquettaire dans les infarctus athérotrombotiques ; l'augmentation des taux d'incidence d'infarctus cérébraux en automne et à l'occasion de pics d'ozone chez les hommes de plus de 40 ans, hypertendus et tabagiques ; l'intérêt d'un registre de populations pour évaluer le coût médicoéconomique des AVC et les pratiques professionnelles.

Conclusion. – Pour la première fois en France, une étude épidémiologique sur une population non sélectionnée, entreprise sur une très longue période, permet d'évaluer l'évolution des taux d'incidence et de mortalité des AVC.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

S U M M A R Y

Introduction. – The Dijon Stroke Registry is the only population-based registry in France which has collected neurological data without interruption for more than 20 years. This registry has produced reliable epidemiological data from a large non-selected population.

Patients and methods. – During the 20-year study period, 3142 ischemic strokes, 341 primary cerebral hemorrhages and 74 subarachnoid hemorrhages were recorded. Age at first stroke rose by five years in men and eight years in women.

Results. – Comparing the descriptive epidemiology data between 1985 to 1989 and the 2000–2004 periods, the following results were noted: age- and sex-standardized incidences of first-ever stroke were stable except for lacunar stroke where the incidence increased significantly ($p = 0.05$), and for cardioembolic stroke where incidence decreased significantly ($p = 0.01$); 28-day case-fatality rates decreased significantly mainly for lacunar stroke ($p = 0.05$) and for primary cerebral hemorrhage ($p = 0.03$). The proportion of subjects with hypercholesterolemia and diabetes increased significantly ($p < 0.01$). Analysis of cohort data issuing from the registry yielded the following findings: hyperglycemia during the acute stage of cerebral infarct was linked with poor prognosis; lower levels of E. apolipoprotein linked to HDL-cholesterol were associated with atherothrombotic infarcts; activation of coagulation factors was linked with atherothrombotic infarct; decreased N-acetyl-aspartate, a marker of the number of neurons, and increased serum lactate, a marker of anaerobic metabolism measured by proton magnetic resonance spectroscopy were noted in the cohort of cerebral infarct victims; release of platelet V-glycoprotein was noted in cerebral infarct; the incidence of cerebral infarct rose during autumn and during periods with high levels of atmospheric ozone and was higher in male smokers aged more than 40 years with hypertension. The population-based registry contributed to the assessment of medicoeconomic expenditures and professional practices.

Conclusion. – In Dijon, age- and sex-standardized stroke incidence has remained stable over the past 20 years. Increasing age at first-ever stroke, decreasing case-fatality rate, increasing use of antiplatelet treatments and a reduction in certain prestroke risk factors were noted.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Le registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux (AVC) a été mis sur pied en 1985 (Giroud, Gras, & Milan, 1991a ; Giroud, Milan, & Beuriat, 1991b) alors qu'il n'existait aucune donnée épidémiologique sur les AVC en France, avec un enjeu de santé publique majeur, plus fréquents que l'infarctus du myocarde, et plus grave, à l'origine de la première cause de handicap acquis chez l'adulte, de la deuxième cause de démence, deuxième cause de décès après le cancer chez la femme et troisième cause de décès chez l'homme après les maladies coronariennes et le cancer.

Les seules données disponibles et accessibles restaient celles de Framingham (Warlow, 1998) mais elles concernaient

une population génétiquement différente, vivant sous d'autres climats, avec des habitudes alimentaires et un mode de vie distincts, paramètres dont on connaît l'influence sur les taux d'incidence et de mortalité des maladies, AVC inclus.

Quatre caractéristiques confèrent au registre dijonnais des AVC un intérêt particulier :

- il repose sur une population non sélectionnée, celle de la ville de Dijon intra-muros, relativement stable et sans flux migratoire ;
- il s'est intéressé à tous les âges de la population, y compris l'enfant ;
- l'équipe médicocientifique est restée stable autour de l'équipe initiale ;

- le recensement spécifique et exhaustif et le suivi des patients sont restés continus pendant plus de 20 ans.

Ce constat justifie la présentation des enseignements tirés de ce travail unique en France et en Europe (Wolfe, Giroud, & Kolominsky-Rabas, 2000).

2. Matériel et méthodes

Par définition, un registre de morbidité doit être : exhaustif, c'est-à-dire recenser tous les cas survenus dans une population non sélectionnée et quel que soit le type de prise en charge ; spécifique, c'est-à-dire ne prendre en compte que les AVC et éliminer les cas qui ne concernent pas la pathologie étudiée ; continu afin d'éviter les perdus de vue, si possible sur une durée supérieure à cinq ans afin d'éviter les variations naturelles saisonnières, annuelles et climatologiques (Sudlow & Warlow, 1997).

Notre registre répond parfaitement à ces critères, car depuis 1985, il recense tous les cas d'AVC survenant au sein de la population de Dijon intra-muros (qui comptait 145 000 habitants en 1985, 150 000 habitants en 2002). Ils étaient hospitalisés au centre hospitalier universitaire (CHU) grâce au concours de tous les médecins du CHU prenant en charge les AVC (dont les neurologues, les urgentistes, les gériatres, les cardiologues, les chirurgiens cardiovasculaires, les pédiatres, les rééducateurs) ; dans l'une des trois cliniques de la ville grâce à la collaboration de sept neurologues libéraux dont cinq étaient vacataires dans le service de neurologie ; gardés à domicile, grâce à la collaboration des 250 médecins généralistes de la ville et de la banlieue, invités à montrer leur patient au neurologue de leur choix.

Pour améliorer l'exhaustivité de notre registre, nous avons augmenté le nombre des sources de recueil des données, en visitant tous les mois les archives des deux centres scanographiques du CHU, des trois centres scanographiques privés afin de retrouver des AVC non signalés par ailleurs. De la même façon, nous avons recueilli les AVC signalés par les angiologues et les cardiologues libéraux de la ville, sans oublier l'analyse trimestrielle des certificats de décès. En moyenne, chaque cas a bénéficié d'au moins deux sources de données (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006). Cette filière a permis d'assurer une exhaustivité qui s'est améliorée au fil des ans.

La spécificité du registre a été assurée par la possibilité, dès 1985, de réaliser au moins un scanner cérébral devant toute suspicion d'AVC (97 % des cas), permettant de confirmer l'AVC, son mécanisme hémorragique ou ischémique et permettant d'éliminer une tumeur ou un hématome sous-dural.

Le bilan étiologique a reposé sur des tests simples et accessibles, quelle que soit la prise en charge : l'électrocardiogramme (ECG), le bilan de coagulation, inflammatoire et lipidique, un examen ultrasonique des vaisseaux du cou dans 98 % des cas des infarctus cérébraux, une échocardiographie transthoracique dans 65 % des cas et transœsophagienne dans 38 % des cas.

Enfin, il n'y a jamais eu le moindre arrêt dans le recueil et le bilan des cas depuis 1985.

Tous les cas signalés ont été transcrits sur un fichier informatisé contenant 96 items identiques depuis 20 ans.

La saisie des données des patients provenant du CHU, des cliniques et du domicile et l'identification des deux mécanismes d'AVC et des sous-types d'infarctus cérébraux, selon les critères diagnostiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de la Classification internationale des maladies (Lemesle, Milan, & Faivre, 1999) ont été effectués par une équipe composée en moyenne de cinq médecins issus du service de neurologie (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006).

3. Résultats

Ceux-ci sont issus de travaux d'épidémiologie descriptive (menés sur l'ensemble de la population) et analytique (menés sur des cohortes sélectionnées à partir de la population dijonnaise), validés par des publications dans des revues référencées.

3.1. Épidémiologie descriptive

3.1.1. Distribution des types d'AVC parmi les 3691 cas recensés

Nous avons recensé 1708 infarctus cérébraux par atteinte des grosses artères (49 %), 725 infarctus cérébraux lacunaires (21 %), 497 infarctus cérébraux d'origine cardioembolique (14,4 %), 212 infarctus cérébraux par dissection carotidovertebrale (5,7 %), 134 infarctus cérébraux d'origine indéterminée (3,8 %), 241 hémorragies cérébrales (9,8 %) et 74 hémorragies méningées (2 %) (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006). Le groupe des infarctus cérébraux d'origine indéterminée n'a pas varié au fil des ans, en nombre de cas mortels et non mortels. Les critères diagnostiques comportaient soit l'absence de lésions claires sur l'imagerie, soit l'absence de facteurs de risque clairement identifiés, soit l'absence de mécanisme certain.

Le nombre global d'AVC est passé de 875 cas entre 1985 et 1989, à 972 cas entre 2000 et 2004 (N.S.).

En 1985, l'hôpital universitaire a pris en charge 81,6 % des AVC, les trois cliniques privées 12,2 % et les médecins généralistes 7,1 %, tandis qu'en 2004 les proportions furent 85,7, 7,3 et 6,9 % respectivement.

L'âge de survenue était plus élevé chez la femme (71,1 ans chez l'homme contre 75,6 ans chez la femme) reflétant sa plus grande longévité.

Le fait marquant est le recul significatif de l'âge de survenue des AVC. Il est passé de 66 ans en 1985 à 71,1 ans en 2004 chez l'homme ($p = 0,01$) et de 67,87 ans à 75,6 ans chez la femme réalisant une espérance de vie sans AV de cinq ans et plus.

3.1.2. Distribution des facteurs de risque et de traitements précédant la survenue d'un AVC par périodes de cinq ans

Les facteurs de risque ont présenté une évolution spécifique (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006).

Sont restés stables (Fig. 1) :

- la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) avant l'AVC ($p = 0,57$) ;
- la tension artérielle systolique moyenne ($p = 0,12$) ;

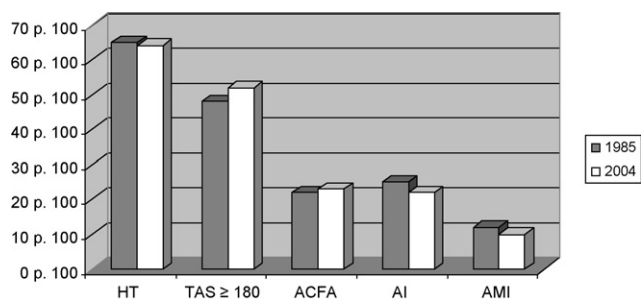


Fig. 1 – Les facteurs de risque qui sont restés stables pendant 20 ans.

Risk factors which remained stable for 20 years.

- la proportion d'HTA systolique supérieure à 160 mmHg ($p = 0,11$) ;
- la proportion des accidents ischémiques transitoires (AIT) ($p = 0,12$) ;
- la proportion des arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire ($p = 0,91$) ;
- la proportion de l'artérite des membres inférieurs ($p = 0,97$) ;
- il n'y a pas eu de modifications de la prévalence des occlusions des artères cervicales qui est restée stable aux environs de 5,75 % ($\pm 2,25$ %) et de celle des sténoses des artères carotides supérieures à 70 % qui est restée stable aux environs de 7,8 % ($\pm 3,75$ %).

Ont évolué vers la baisse (Fig. 2) :

- la proportion d'HTA diastolique supérieure à 90 mmHg ($p < 0,01$) ;
- l'intoxication tabagique ($p < 0,01$). La proportion des tabagiques chez l'homme était de 63,16 % dans la tranche d'âge 25-35 ans, de 32,58 % au-delà de 75 ans. Chez la femme, la proportion était de 23,26 % dans la tranche d'âge 25-35 ans, de 4,92 % au-delà de 75 ans ;
- la proportion des infarctus du myocarde ($p = 0,01$).

Ont évolué vers la hausse :

- la prévalence des diabétiques qui augmenta de façon significative ($p < 0,01$) comme celle de l'hypercholestérolémie ($p < 0,01$).

Sur le plan des médicaments, la proportion d'HTA traitée par un seul médicament est restée stable ($p = 0,24$),

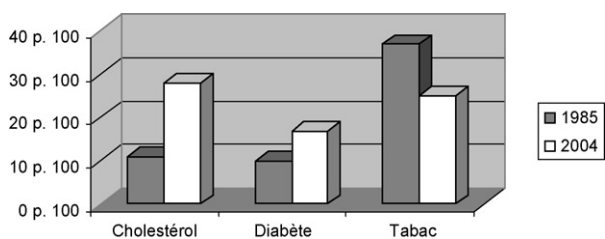


Fig. 2 – Les facteurs de risque qui ont évolué pendant 20 ans.

Risk factors which changed during the 20-year study period.

comme celle de l'HTA traitée par deux médicaments ($p = 0,51$). En revanche, la proportion d'utilisation d'antiagrégants a augmenté de façon significative ($p < 0,01$) chez les patients atteints d'un antécédent d'infarctus du myocarde (31 % des cas), d'un ou plusieurs facteurs de risque vasculaires (14,4 % des cas), tout comme la proportion d'anticoagulants avant l'AVC ($p < 0,01$) et exclusivement chez les patients arythmiques. L'augmentation de l'utilisation des anticoagulants est apparue à partir des années 1993-1994, dates des grands essais thérapeutiques préventifs sur l'arythmie cardiaque.

3.1.3. Variations des taux d'incidence bruts et standardisés des AVC par période de cinq ans

Le Tableau 1 rapporte la répartition des AVC recueillis par nombre absolu, par incidence brute et par période de cinq ans (1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004) (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006). Le nombre absolu d'AVC a augmenté chez l'homme et chez la femme pendant les 20 années : l'augmentation moyenne était de 2,5 cas par année (CI 95 % = 1,4-3,5 ; $p < 0,001$).

Les taux d'incidence d'AVC furent plus élevés chez l'homme que chez la femme ($p < 0,01$) à chaque période sur les 20 années (Tableau 2).

L'évolution des taux d'incidence, durant les 20 années, a présenté des fluctuations non significatives chez l'homme et chez la femme. En comparant la première période de cinq années (de 1985 à 1989) à la dernière période de cinq années (de 2000 à 2004), nous n'avons observé aucun changement pour les taux d'incidence chez l'homme ($p = 0,46$) et chez la femme ($p = 0,91$).

L'évolution des taux d'incidence des AVC de part et d'autre de 85 ans n'a pas changé pendant ces deux périodes. À l'opposé, selon les types d'AVC, si l'élévation de l'incidence des infarctus par athérome des gros troncs artériels n'a pas été significative ($p = 0,55$), l'incidence des infarctus lacunaires s'est en revanche élevée de façon significative de 35 % ($p = 0,01$), tandis que l'incidence des infarctus cardioemboliques diminuait de façon significative de 52 % ($p = 0,01$). Il n'y a pas eu de changement sur l'incidence des hémorragies cérébrales et des hémorragies sous-arachnoïdiennes (Fig. 3).

3.1.4. Évolution des taux de mortalité à 28 jours par période de cinq ans par âge et par sexe

Les taux de mortalité à 28 jours ont chuté de façon très significative pour l'ensemble des AVC sur la période de 20 ans en passant de 17,8 % en 1985 à 10 % en 2004 ($p < 0,05$) (Benatru, Rouaud, & Durier, 2006). Cette chute a été significative chez les hommes de moins de 75 ans avec une décroissance de 13,1 % en 1985 à 3,1 % en 2004 ($p = 0,01$) et chez la femme de moins de 65 ans avec une décroissance de 13,7 % en 1985 à 3,4 % en 2004 ($p = 0,03$) (chute de 10 %).

La mortalité à un mois des hématomes cérébraux est la plus élevée (45 %) (Quantin, Giroud, & Dumas, 1991), tandis que celle des infarctus lacunaires reste la plus faible à un mois (10 %) et à deux ans (22 %) (Giroud et al., 1991a).

En fonction des types d'AVC, les taux de mortalité à 28 jours ont chuté de 18 % pour les hémorragies cérébrales en passant

Tableau 1 – Composition de la population étudiée par sexe et âge et taux d'incidence brut pour 100 000 par an (95 % CI) des AVC de novo
Distribution of the population by age and sex, and of incidence per 100,000 inhabitants per year (95% CI) for stroke

	Homme		Femme		Homme et Femme	
	Nombre/ nombre à risque	Taux (CI à 95 %)	Nombre/ nombre à risque	Taux (CI à 95 %)	Nombre/ nombre à risque	Taux (CI à 95 %)
1985-1989						
< 15	5/12629	7,92 (2,57-18,48)	4/12161	6,58 (1,79-16,84)	9/24789	7,26 (3,32-13,78)
15-25	1/12992	1,54 (0,04-8,58)	5/14959	6,68 (2,17-15,60)	6/27951	4,29 (1,58-9,34)
25-35	7/12312	11,37 (4,57-23,43)	10/13032	15,35 (7,36-28,22)	17/25344	13,42 (7,82-21,48)
35-45	9/9637	18,68 (8,54-35,46)	16/9813	32,61 (18,64-52,95)	25/19450	25,71 (16,64-37,95)
45-55	37/6654	111,21 (78,31-153,29)	9/6776	26,57 (12,15-50,43)	46/13430	68,51 (50,15-91,38)
55-65	82/6146	266,84 (212,23-331,22)	24/7605	63,12 (40,44-93,91)	106/13751	154,17 (126,22-186,47)
65-75	117/4234	552,64 (457,05-662,33)	91/6003	303,18 (244,10-372,24)	208/10237	406,36 (353,01-465,50)
75-85	133/2780	956,83 (801,14-1133,96)	174/4896	710,84 (609,14-824,67)	307/7676	799,94 (712,95-894,61)
≥ 85	43/711	1209,22 (875,12-1628,82)	108/1986	1087,72 (892,28-1313,25)	151/2697	1119,76 (948,29-1313,29)
Total	434/68094	127,47 (115,76-140,05)	441/77230	114,20 (103,79-125,38)	875/145325	120,42 (112,57-128,67)
1990-1994						
< 15	0/10503	0,00 (0,00-5,70)	0/10167	0,00 (0,00-5,89)	0/20670	0,00 (0,00-2,90)
15-25	0/12406	0,00 (0,00-4,83)	3/14980	4,01 (0,83-11,70)	3/27386	2,19 (0,45-6,40)
25-35	3/14171	4,23 (0,87-12,37)	6/14317	8,38 (3,08-18,24)	9/28488	6,32 (2,89-11,99)
35-45	18/9565	37,64 (22,31-59,49)	7/10171	13,76 (5,53-28,36)	25/19736	25,33 (16,40-37,40)
45-55	25/7342	68,10 (44,07-100,53)	17/7493	45,38 (26,43-72,65)	42/14834	56,63 (40,81-76,54)
55-65	76/5762	263,78 (213,83-330,16)	32/6693	95,63 (65,41-135,00)	108/12455	173,42 (142,26-209,38)
65-75	145/4547	637,76 (538,18-750,42)	108/6773	318,90 (261,60-385,03)	253/11320	446,98 (393,01-505,59)
75-85	139/2706	1027,27 (863,60-1212,94)	197/4869	809,13 (700,08-930,36)	336/7576	887,06 (794,73-987,16)
≥ 85	60/806	1489,20 (1136,42-1916,90)	148/2258	1310,78 (1108,11-1539,78)	208/3064	1357,70 (1179,45-1555,29)
Total	466/67807	137,45 (125,25-150,51)	518/77722	133,30 (122,06-145,29)	984/145529	135,23 (126,91-143,95)
1995-1999						
< 15	1/10569	1,89 (0,05-10,54)	0/10182	0,00 (0,00-5,88)	1/20751	0,96 (0,02-5,37)
15-25	3/13428	4,47 (0,92-13,06)	4/17265	4,63 (1,26-11,86)	7/30693	4,56 (1,83-9,40)
25-35	3/13412	4,47 (0,92-13,07)	10/13288	15,05 (7,22-27,68)	13/26700	9,74 (5,18-16,65)
35-45	11/9077	24,24 (12,10-43,37)	12/9744	24,63 (12,73-43,02)	23/18821	24,44 (15,49-36,67)
45-55	22/8926	49,29 (30,89-74,63)	14/9761	28,69 (15,68-48,13)	36/18687	38,53 (26,99-53,34)
55-65	58/5397	214,93 (163,21-277,85)	35/6046	115,78 (80,64-161,02)	93/11443	162,54 (131,19-199,13)
65-75	125/4503	555,19 (462,13-661,48)	74/6538	226,37 (177,75-284,19)	199/11041	360,47 (312,13-414,19)
75-85	116/2897	800,83 (661,74-960,52)	160/5172	618,72 (526,56-722,36)	276/8069	684,10 (605,76-769,75)
≥ 85	62/1112	1115,11 (854,95-1429,52)	150/2821	1063,45 (900,08-1247,91)	212/3933	1078,06 (937,81-1233,36)
Total	401/69321	115,69 (104,65-127,59)	459/80817	113,59 (103,43-124,47)	860/150138	114,56 (107,03-122,48)
2000-2004						
< 15	2/10569	3,78 (0,46-13,67)	2/10182	3,93 (0,48-14,19)	4/20751	3,86 (1,05-9,87)
15-25	1/13428	1,49 (0,04-8,30)	2/17265	2,32 (0,28-8,37)	3/30693	1,95 (0,40-5,71)
25-35	8/13412	11,93 (5,15-23,51)	16/13288	24,08 (13,76-39,11)	24/26700	17,98 (11,52-26,75)
35-45	10/9077	22,03 (10,57-40,52)	12/9744	24,63 (12,73-43,02)	22/18821	23,38 (14,65-35,39)
45-55	42/8926	94,11 (67,82-127,21)	36/9761	73,76 (51,66-102,12)	78/18687	83,48 (65,99-104,19)
55-65	82/5397	303,87 (241,68-377,19)	32/6046	105,86 (72,40-149,44)	114/11443	199,25 (164,36-239,36)
65-75	96/4503	426,38 (345,37-520,69)	79/6538	241,66 (191,33-301,19)	175/11041	317,00 (271,77-367,60)
75-85	156/2897	1076,98 (914,60-1259,86)	200/5172	773,40 (669,92-888,33)	356/8069	882,39 (793,10-978,98)
≥ 85	55/1112	989,21 (745,21-1287,59)	141/2821	999,65 (841,46-1178,93)	196/3933	996,69 (862,04-1146,42)
Total	452/69321	130,41 (118,66-143,00)	520/80817	128,69 (117,86-140,24)	972/150138	129,48 (121,47-137,88)

de 42,6 % en 1985 à 24,5 % en 2004 ($p = 0,03$). En analyse par régression multivariée (Tableau 3), on constate que les types d'AVC, les périodes de cinq ans, la tension artérielle systolique et diastolique, un antécédent d'infarctus du myocarde et l'âge ont un effet significatif sur la chute des taux de mortalité à 28 jours. En revanche, le sexe, l'hypercholestérolémie, le diabète, un antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT), d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, le tabagisme et l'artérite des membres inférieurs n'ont aucun effet.

3.1.5. Les taux de survie à deux ans en fonction des sous-types d'AVC

Les taux de survie des infarctus lacunaires les plus élevés à deux ans (10 %), puis les taux de survie des infarctus athéromototiques, chutent rapidement dans les deux premiers mois, puis les taux des hémorragies cérébrales qui sont les plus faibles (55 %) dans les neuf premiers mois et qui se stabilisent ensuite (Giroud et al., 1991b). La mortalité est multipliée par deux en deux ans, en cas d'arythmie cardiaque (Giroud, Gras, & Milan, 1993), dont l'embolie,

**Tableau 2 – Taux d'incidence annuels pour 100 000 habitants des accidents vasculaires cérébraux standardisés par rapport à la population française
Standardized incidence per 100,000 inhabitants per year for stroke for the general French population**

	1985–1989		1990–1994		1995–1999		1995–2004		Taux de variation annuel moyen de l'incidence	p-value	
	Taux	(IC 95 %)	Taux	(IC 95 %)	Taux	(IC 95 %)	Taux	(IC 95 %)			
Tous les AVC											
Homme	175,91	(158,82–193,00)	187,88	(170,46–205,30)	151,23	(136,35–166,12)	166,47	(152,38–180,56)	–0,0077	(–0,0241–0,0088)	0,46
Femme	109,74	(99,36–120,13)	122,15	(111,51–132,78)	99,99	(90,63–109,36)	115,03	(104,64–125,42)	–0,0011	(–0,0190–0,0167)	0,91
Âge > 85 ans	1119,76	(941,16–1298,37)	1357,70	(1173,19–1542,22)	1078,06	(932,94–1223,18)	996,69	(851,57–1141,81)	–0,0108	(–0,0358–0,0142)	0,49
Âge < 85 ans	112,89	(107,57–121,21)	118,76	(110,37–127,15)	97,08	(89,55–104,61)	114,99	(106,50–123,48)	–0,0028	(–0,0209–0,0152)	0,79
Homme et femme	137,39	(128,18–146,60)	148,90	(139,56–158,24)	120,95	(112,80–129,10)	136,44	(128,00–144,88)	–0,0046	(–0,0216–0,0124)	0,65
Sous-types d'AVC											
Infarctus cérébral											
Macrothérome	67,13	(60,71–73,54)	83,41	(76,41–90,4)	58,04	(52,38–63,70)	74,18	(67,78–80,58)	–0,0012	(–0,0338–0,0314)	0,95
Lacunes	23,44	(19,62–27,25)	22,62	(18,98–26,25)	29,53	(25,49–33,57)	31,06	(27,02–35,10)	0,0227	(0,0083–0,0371)	0,05
Cardioembolique	22,92	(19,17–26,67)	19,02	(15,69–22,35)	14,82	(12,03–17,60)	15,64	(12,85–18,43)	–0,0303	(–0,0464–0,0141)	0,01
Hémorragie											
Cérébrale	11,28	(8,64–13,93)	13,94	(11,06–16,82)	12,07	(9,48–14,66)	12,99	(10,39–15,59)	0,0050	(–0,0133–0,0234)	0,64
Méningée	2,77	(1,46–4,07)	2,07	(0,97–3,17)	3,78	(2,32–5,25)	2,26	(1,16–3,36)	–0,0115	(–0,0337–0,0107)	0,42

AVC : accidents vasculaires cérébraux.

qu'elle a généré, peut être visible au sein de l'artère sylvienne occluse dans les deux premières heures (signe de l'artère sylvienne dense) (Giroud, Beuriat, & Becker, 1991c).

3.1.6. AVC en fonction des âges

Pour combler un vide observé dans la littérature, nous avons calculé les taux d'incidence des AVC chez les enfants âgés d'une à 18 ans, permettant d'apporter des données utiles aux pédiatres avec un taux annuel de 13/100 000 par an pour tous les AVC, 8/100 000 par an pour les infarctus cérébraux et 5/100 000 par an pour les hémorragies cérébrales (Giroud, Lemesle, & Gouyon, 1995). Le Tableau 1 indique l'incidence par tranche de dix ans en commençant par l'âge de 15 ans, conformément aux présentations habituelles de la littérature. Chez le sujet âgé, nous avons mis en valeur les particularités cliniques des AVC grevées par le risque de démence (Di Carlo, Lamassa, & Pracucci, 1999).

3.1.7. Approche comparative internationale

Il s'agit d'une des finalités des registres ; nous avons ainsi pu réaliser une comparaison internationale des taux d'incidence des AVC dans laquelle il est retrouvé des taux d'incidence les plus élevés à Novosibirsk et les plus bas à Dijon (Warlow, 1998 ; Wolfe et al., 2000). Nous avons pu montrer que les taux de survie des AVC en Europe étaient proportionnels aux ressources mobilisées (Grieve, Huttar, & Bhalla, 2001 ; Wolfe, Tilling, & Rudd, 2004) avec un handicap plus marqué chez la femme (Di Carlo, Lamassa, & Baldereschi, 2003). En particulier, le rôle péjoratif de l'arythmie cardiaque dans le pronostic des infarctus cérébraux était plus marqué lorsque peu de ressources étaient mobilisées (Lamassa, Di Carlo, & Pracucci, 2001). Les différents sous-types d'infarctus cérébraux ont des facteurs de risque spécifiques qui ont un impact dans la prise en charge initiale et la prévention (Di Carlo, Lamassa, & Baldereschi, 2006). Cette prise en charge n'est pas encore standardisée en Europe (Bhalla, Tilling, & Kolominsky-Rabas, 2003).

3.1.8. Le problème des accidents ischémiques transitoires (AIT)

Jusqu'en 2002, nous avons utilisé la définition d'un déficit neurologique de moins de 24 heures. Avec la généralisation de la nouvelle définition de l'AIT, qui associe la nécessité d'éliminer un infarctus grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il était important de connaître l'évolution des taux annuels d'incidence des AIT selon la définition classique.

Entre 1990 et 1994, les taux annuels d'incidence des AIT représentaient le cinquième de celui de l'ensemble des AVC (Lemesle, Madinier, & Menassa, 1998). Cette proportion est restée stable pendant 20 ans malgré l'augmentation de la population à risque d'AVC, avec le constat du recul de l'âge d'apparition des AIT chez la femme (Bejot, Rouaud, & Benatru, 2007a).

3.2. Travaux d'épidémiologie analytique

Grâce à des cohortes prises dans la population du registre, de tels travaux ont pu être conduits.

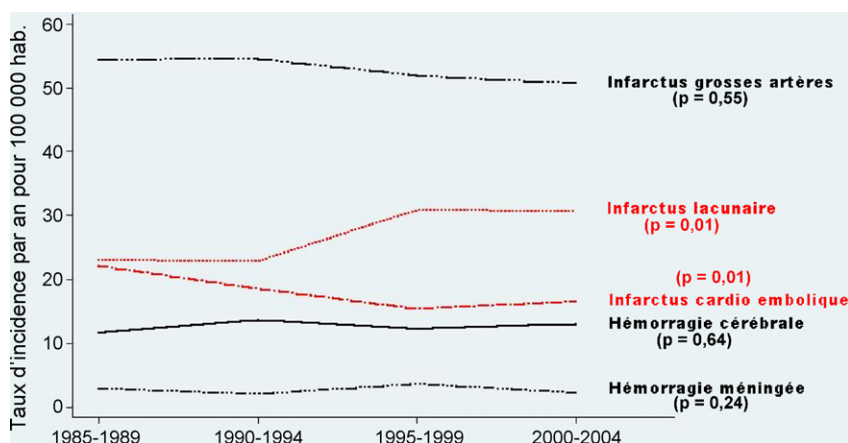


Fig. 3 – Évolution sur vingt ans des taux d'incidence des AVC par sous-type.
Changing incidence of stroke by subtypes over the 20-year study period.

3.2.1. Valeur pronostique de la glycémie et du diabète dans le pronostic des AVC

Nous avons constaté le rôle délétère de l'hyperglycémie en phase aiguë des infarctus cérébraux dès 1987 (Giroud, Chirpaz, & Beuriat, 1987), donnée largement confirmée et intervenant dans les recommandations de prise en charge des AVC. Le diabète est délétère sur le pronostic fonctionnel (Megherbi, Milan, & Minier, 2003).

3.2.2. Rôle des lipides en fonction de son type d'AVC

L'apolipoprotéine E (Apo E), liée à l'HDL-cholestérol, est abaissée chez les patients atteints d'un infarctus athéromotique ou cardioembolique, par rapport à un groupe

témoin, donnant à cet abaissement pathologique une valeur étiologique et pronostique (Giroud, Gras, & Boutrou, 1994a).

3.2.3. Les facteurs de coagulation en fonction des sous-types d'AVC

Une activation significative de la coagulation, du fibrinogène et du facteur de Willebrand et une baisse de la protéine S sont observées dans les infarctus athéromotiques, tandis que les facteurs (F1 + 2) de la prothrombine sont élevés dans les infarctus lacunaires. Ces constatations justifient l'utilisation des antithrombotiques en phase aiguë et en prévention des infarctus cérébraux (Giroud, Dutrillaux, & Lemesle, 1998a).

Tableau 3 – Régression logistique multivariée des facteurs de mortalité à 28 jours
Multivariate logistic regression for mortality at 28 days

Variable	OR	[IC à 95 %]	p-value
Infarctus cérébral par microathérome	1		
Infarctus cérébral par macroathérome	2,22	[1,65–2,99]	< 0,001
Infarctus cérébral cardioembolique	3,16	[2,29–4,36]	< 0,001
Hémorragie	7,10	[5,04–10,01]	< 0,001
Période [1985–1989]	1		
Période [1990–1994]	0,86	[0,66–1,13]	0,275
Période [1995–1999]	0,58	[0,44–0,77]	< 0,001
Période [2000–2004]	0,44	[0,33–0,59]	< 0,001
TA Systolique < 160 mmHg	1		
TA Systolique ≥ 160 mmHg	1,48	[1,15–1,92]	0,003
TA Diastolique < 90 mmHg	1		
TA Diastolique ≥ 90 mmHg	1,32	[1,02–1,71]	0,039
Pas d'antécédent d'infarctus du myocarde	1		
Antécédent d'infarctus du myocarde	1,28	[1,01–1,61]	0,04
Âge			
< 65	1		
65–75	1,84	[1,26–2,68]	0,002
75–85	2,56	[1,82–3,62]	< 0,001
> 85	5,98	[4,19–8,53]	< 0,001

TA : tension artérielle.

3.2.4. Pronostic immédiat des infarctus sylviens

On a pu estimer, à partir du score de déficit neurologique à j1, la taille de l'infarctus en imagerie et la chute du taux de N-acetyl-aspartate intracérébral, mesuré par la spectroscopie du proton par IRM et qui est un marqueur de la masse neuronale (Lemesle, Walker, & Guy, 2000).

Chez un patient porteur d'un infarctus cérébral sylvien, le taux de N-acetyl-aspartate est abaissé au sein de l'infarctus (Demougeot, Walker, & Beley, 2002) et dans la région homologue controlatérale, mais uniquement chez le patient hypertendu, témoignant de l'existence de lésions ischémiques précoces (Walker, Ben Salem, & Giroud, 2006).

Aussi, la spectroscopie du proton est devenue un outil fiable dans l'exploration de l'étendue des lésions ischémiques nécrotiques, voire des lésions de pénombre. Cette technique est sensible, car elle détecte des baisses minimales de N-acetyl-aspartate comme dans les AIT (Giroud, Walker, & Guy, 1999).

3.2.5. Marqueurs biologiques des infarctus cérébraux

Dans les infarctus cérébraux chez le rat, l'augmentation de la ferritine dans le plasma est proportionnelle à l'étendue de l'infarctus (Millerot, Prigent-Tessier, & Bertrand, 2005). Dans un travail bicentrique entre Dijon et Strasbourg sur les infarctus cérébraux d'origine athérombotique, nous avons mis en évidence une libération de la glycoprotéine V plaquettaire (Wolff, Aleil, & Giroud, 2005) ouvrant la voie à de nouvelles recherches thérapeutiques.

3.2.6. Les causes cardioemboliques des infarctus cérébraux

Face aux enjeux de la fibrinolyse, il était important d'identifier les aspects cliniques des infarctus cardioemboliques. Ils ont une installation suraiguë et sont souvent accompagnés d'une céphalée, d'une crise d'épilepsie ou d'une aphasie de Wernicke (Urbainelli, Bolard, & Lemesle, 2001). Les crises d'épilepsie restent plus fréquentes dans les hémorragies cérébrales (16 %) et les infarctus cardioemboliques (16 %) (Giroud, Gras, & Fayolle, 1994b).

3.2.7. Environnement et AVC

À partir d'une collaboration avec Météo-France et en croisant les données avec celles du registre, nous avons observé une baisse de l'incidence des AVC en saison sèche, un pic d'infarctus cérébral en automne (Laaidi, Minier, & Osseby, 2004) et un lien entre les pics d'ozone et la survenue des infarctus cérébraux chez l'homme de plus de 40 ans, hypertendu et tabagique (Henrotin, Besancenot, & Benatru, 2006).

3.3. Évaluations médicoéconomiques et professionnelles

3.3.1. Évaluation médicoéconomique des AVC

La prise en charge des AVC dans une unité neurovasculaire est plus avantageuse que dans une unité non spécialisée, car le taux de handicap y est plus faible, ce qui justifie le développement de telles unités (Launois, Giroud, & Megnigbete, 2004), diminuant aussi le coût de la prise en charge après la phase aiguë à domicile (Spieler & De Pouvourville, 2007).

3.3.2. Évaluation des pratiques médicales

À partir de la population de la ville de Dijon, nous avons pu mesurer l'impact des essais thérapeutiques dès 1993 sur

l'efficacité des antivitamines K dans la prévention des infarctus cérébraux cardioemboliques. À partir de 1993, le nombre de patients présentant une arythmie cardiaque traitée par AVK a augmenté moins de cinq ans plus tard, plus de 50 % des infarctus cérébraux par arythmie cardiaque connue ne recevaient pas d'antivitamines K (Osseby, Benatru, & Sochurkova, 2004).

Un registre de population permet de transposer la méthodologie dans une autre région rurale pour comparer l'accès aux soins et leurs qualités. Ainsi, nous avons montré que dans un milieu rural (Avallon), l'incidence des AVC, des hémorragies cérébrales, de l'hypertension artérielle non traitée et les taux de mortalité étaient plus élevés qu'en milieu urbain (Dijon) (Lemesle, Giroud, & Menassa, 1996).

4. Discussion

Un registre de population apporte des données statiques et dynamiques, descriptives et analytiques de premier ordre, qu'un registre hospitalier ne peut pas apporter, car il est trop spécialisé, trop sélectionné et ainsi trop biaisé. Ainsi, un registre hospitalier apporte des données différentes de celles d'un registre de population : l'âge moyen des patients y est inférieur, la gravité initiale et la mortalité y sont plus élevées (Giroud, Lemesle, & Quantin, 1997).

Le registre de Dijon se distingue des autres registres de population reconnus de par leur expertise : notre enregistrement se déroule sans discontinuité depuis plus de 20 ans (1985), alors que l'étude d'Oxford (Rothwell, Coull, & Giles, 2004) s'est déroulée de façon discontinue entre 1982 et 1985, puis entre 2002 et 2004, avec un long arrêt entre 1985 et 2002. L'étude de Söderham (Terent, 2003) s'est déroulée par intermittence entre 1975 et 1977, 1983 et 1986 et entre 1987 et 1990, tandis que l'étude d'Auckland s'est déroulée entre 1980 et 1982, 1991 et 1992 et entre 2002 et 2005 (Anderson, Carter, & Hackett, 2005).

À Dijon, les variations induites par des variations naturelles sur de courtes périodes ne biaisent pas nos résultats à long terme.

Notre étude et notre suivi ne comportent aucune limite d'âge, alors que l'étude Finstroke (Sivenius, Tuomilhehto, & Immonen-Raiha, 2004), qui a participé à un recensement continu sur 15 ans, a limité sa population dans la tranche d'âge 25-74 ans, effaçant ainsi les variations induites par les AVC des sujets jeunes et âgés.

L'imagerie a confirmé plus de 97 % de nos cas alors qu'à Oxford 56 % seulement des AVC ont été hospitalisés, diminuant le taux de couverture par l'imagerie. À Söderham, les hémorragies cérébrales ont été diagnostiquées à partir de l'étude du liquide cébrospinal entre 1975 et 1977, puis sur le scanner au-delà de 1977 sous-évaluant, sans doute, le diagnostic d'hémorragie cérébrale. À Dijon, la méthode, les critères diagnostiques, les fiches et l'équipement n'ont pas changé pendant les 20 années, permettant d'avoir les données par mécanismes et par sous-types parfaitement fiables.

Ainsi, nos résultats révèlent un intérêt particulier, car notre registre répond aux critères retenus par Sudlow et Warlow (1997), diminuant à l'extrême les risques d'erreurs et de biais.

Deux questions méritent d'être posées. Elles sont les suivantes :

- le registre dijonnais est-il exhaustif ? Le risque d'oubli est presque nul dans le CHU et les trois cliniques, car l'encadrement, le signalement et l'alerte sont bien rodés de façon automatique. On pourrait avoir des doutes sur les AVC gardés à domicile, car les médecins généralistes changent souvent au sein d'une ville et l'information peut se perdre. Mais le fait d'interroger en direct les deux scanners de ville réduit le risque de cas non signalés ;
- la seconde question concerne la transposition des données dijonnaises à l'ensemble du territoire français, pour avoir des chiffres intéressants les médecins, les tutelles et les politiques. Il est vrai qu'il existe des disparités au sein du territoire en termes de taux d'incidence et de mortalité, comme cela est connu pour l'infarctus du myocarde et les cancers colorectaux. Nous avons vu la différence des données épidémiologiques des AVC entre une zone urbaine et une zone rurale. Cependant, les données dijonnaises reflètent sans doute une moyenne nationale, car la population est stable avec de faibles flux migratoires et une composition démographique superposable à celles des villes moyennes françaises.

5. Conclusion

Nous retiendrons de cette étude que, malgré l'augmentation de la population à risque, les taux d'incidence des AVC n'ont pas augmenté, la baisse des taux d'incidence des infarctus cérébraux d'origine cardioembolique étant compensée par la hausse des infarctus cérébraux lacunaires.

Aucun progrès n'a été constaté sur l'augmentation du nombre de patients hypertendus traités mais, en revanche, le contrôle des chiffres tensionnels chez les hypertendus qui ont été traités, s'est amélioré. L'augmentation du taux de diabétiques et d'hypercholestérolémiques pourrait expliquer l'augmentation des infarctus cérébraux lacunaires. L'augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux lacunaires pourrait relever aussi des performances de l'imagerie par scanner répétés ou par IRM (Bejot, Durier, & Binquet, 2007b). L'augmentation de la prévalence de l'hypercholestérolémie pourrait provenir de la facilité de l'accès aux dosages et de la baisse des seuils d'hypercholestérolémie pathologique. La chute du taux de tabagisme est un changement de comportement de la population, donc un progrès majeur.

La constatation sur une large population non sélectionnée de l'amélioration du pronostic vital et fonctionnel, témoigne de l'impact favorable de la meilleure considération de l'AVC qui est devenue une véritable urgence médicale avec une prise en charge standardisée et spécifique.

Remerciements

Outre le CHU, la faculté de médecine, l'université de Bourgogne, l'agence régionale d'hospitalisation, la ville de Dijon, le Grand-Dijon, le conseil général de Côte-d'Or, le conseil régional de Bourgogne, l'Inserm et l'institut de Veille-Sanitaire qui participent au soutien financier du registre

dijonnais des AVC, nous tenons à remercier les collègues médecins libéraux sans qui l'exhaustivité serait insuffisante : les neurologues (M. Menassa, P. Gras, G. Madinier, D. Audry, E. Manceau, M.-P. Noblet, L. Nicolleau, O. Guard, J.-P. Borsotti), les radiologues coordonnés par le Dr J.-F. Benichou, les angiologues et les cardiologues.

R É F É R E N C E S

- Anderson, G. S., Carter, K. N., Hackett, M. L., et al. (2005). Trends in stroke incidence in Auckland, New-Zealand, during 1981 to 2003. *Stroke*, 36, 2087-2099.
- Bejot, Y., Rouaud, O., Benatru, I., et al. (2007a). Trends in the incidence of transient ischemic attacks, premorbid risk factors and the use of preventive treatments in the population of Dijon, France from 1985 to 2004. *Cerebrovascular Diseases*, 23, 126-131.
- Bejot, Y., Durier, J., Binquet, C., et al. (2007b). Évolution des taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux à Dijon, France, 1985-2004. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 17, 140-142.
- Benatru, I., Rouaud, O., Durier, J., et al. (2006). Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*, 37, 1674-1679.
- Bhalla, A., Tilling, K., Kolominsky-Rabas, P., et al. (2003). Variation in the management of acute physiological parameters after ischaemic stroke: a European perspective. *European Journal of Neurology*, 10, 25-33.
- Demougeot, C., Walker, P., Beley, A., et al. (2002). Spectroscopic data following stroke reveal tissue abnormality beyond the region of T2-weighted hyperintensity. *Neurological Sciences*, 19, 73-78.
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Pracucci, G., et al. (1999). Stroke in the very old. Clinical presentation and determinants of 3-months functional outcome: a European perspective. *Stroke*, 30, 2313-2319.
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., et al. (2003). Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-months outcome of acute stroke in Europe. *Stroke*, 34, 1114-1119.
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., et al. (2006). Risk factors and outcome of subtypes of ischaemic stroke. Data from a multicenter multinational hospitals-based registry. *The European Community Stroke Project. Neurological Sciences*, 24, 143-150.
- Giroud, M., Chirpaz, L., Beuriat, P., et al. (1987). Valeur pronostique de l'hyperglycémie en phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral. *Presse Médicale*, 16, 1079-1082.
- Giroud, M., Gras, P., Milan, C., et al. (1991a). Histoire naturelle des syndromes lacunaires. Apport du registre dijonnais des AVC. *Revue Neurologique*, 147, 566-572.
- Giroud, M., Milan, C., Beuriat, P., et al. (1991b). Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarctus, lacunes and transient ischaemic attacks. The Stroke Registry of Dijon, 1985-1989. *International Journal of Epidemiology*, 20, 892-899.
- Giroud, M., Beuriat, P., Becker, F., et al. (1991c). L'artère sylvienne dense : signification étiologique et pronostique. *Revue Neurologique*, 146, 224-227.
- Giroud, M., Gras, P., Milan, C., et al. (1993). Mortalité des infarctus cérébraux avec fibrillation auriculaire. Résultats sur une étude de population. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 41, 90-96.
- Giroud, M., Gras, P., Boutrom, M. C., et al. (1994a). HDL-Apolipoprotein E levels are lowered in patients with acute cerebral infarction. *Cerebrovascular Diseases*, 4, 92-95.

- Giroud, M., Gras, P., Fayolle, H., et al. (1994b). Early seizures after acute stroke. A study of 1640 cases. *Epilepsia*, 35, 959-964.
- Giroud, M., Lemesle, M., Gouyon, J. B., et al. (1995). Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 1343-1348.
- Giroud, M., Lemesle, M., Quantin, C., et al. (1997). A Hospital-based and a population-based stroke registry yield different results: the experience in Dijon, France. *Neuroepidemiology*, 16, 15-21.
- Giroud, M., Dutrillaux, F., Lemesle, M., et al. (1998). Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurological Research*, 20, 15-18.
- Giroud, M., Walker, P., Guy, F., et al. (1999). Cerebral metabolism after TIA. A 1HMR spectroscopy study. *Neurological Research*, 21, 563-565.
- Grieve, R., Huttar, J., Bhalla, A., et al. (2001). A comparison of the costs and survival of hospital admitted stroke patients across Europe. *Stroke*, 32, 1684-1691.
- Henrotin, J. B., Besancenot, J. P., Bejot, Y., et al. (2007). Ozone air pollution is associated to acute ischaemic stroke in men in Dijon, France. A 10-year population-based study. *Occup Environ Med*, 64, 439-445.
- Laaidi, K., Minier, D., Osseby, G. V., et al. (2004). Variations saisonnières des AVC et influence des conditions météorologiques. *Revue Neurologique*, 3, 321-330.
- Lamassa, M., Di Carlo, A., Pracucci, G., et al. (2001). Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*, 32, 392-398.
- Launois, R., Giroud, M., Megnigbete, A. C., et al. (2004). Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*, 35, 770-775.
- Lemesle, M., Giroud, M., Menassa, M., et al. (1996). Incidence and case-fatality rates of stroke in Burgundy (France). Comparison between a rural (Avallon) and an urban (Dijon) population between 1989 and 1993. *European Journal of Neurology*, 3, 109-115.
- Lemesle, M., Madinier, G., Menassa, M., et al. (1998). Incidence of transient ischemic attacks in Dijon, France. A 5-years community-based study. *Neuroepidemiology*, 17, 74-78.
- Lemesle, M., Milan, C., Faivre, J., et al. (1999). Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined French population from 1985 through 1994. *Stroke*, 30, 971-977.
- Lemesle, M., Walker, P., Guy, F., et al. (2000). Multivariate analysis predicts clinical outcome 30 days after middle cerebral artery infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102, 11-17.
- Megherbi, S. E., Milan, C., Minier, D., et al. (2003). Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke. Data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*, 34, 688-694.
- Millerot, E., Prigent-Tessier, A. S., Bertrand, N. M., et al. (2005). Serum ferritin in stroke: a marker of increased body iron stores or stroke severity? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 25, 1386-1393.
- Osseby, G. V., Benatru, I., Sochurkova, D., et al. (2004). Trends in utilization of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation before stroke onset in a community-based study from 1985 through 1997. From scientific evidence to practice. *Preventive Medicine*, 38, 121-128.
- Quantin, C., Giroud, M., Dumas, R., et al. (1991). Facteurs pronostiques des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques dans un registre de population. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 39, 301-306.
- Rothwell, P. M., Coull, A. J., Giles, M. F., et al. (2004). Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 363, 1925-1933.
- Sivenius, J., Tuomilhehto, J., Immonen-Raiha, P., et al. (2004). Continuous 15-years decrease in incidence and mortality of stroke in Finland. The FINSTROKE Study. *Stroke*, 35, 420-425.
- Spieler, J. F., & De Pourvoirville, G. (2007). Évaluation du coût de la prise en charge médicale ambulatoire des patients atteints d'un AVC. Enquête postale auprès des patients du registre de Dijon. *Presse Médicale*, 36, 399-403.
- Sudlow, C., & Warlow, C. (1997). Comparable studies of the incidence or stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*, 28, 491-499.
- Terent, A. (2003). Trends in stroke incidence and 10-years survival in Söderham, Sweden, 1975-2001. *Stroke*, 34, 1353-1358.
- Urbinielli, R., Bolard, P., Lemesle, M., et al. (2001). Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurological Research*, 23, 309-314.
- Walker, P. M., Ben Salem, D., Giroud, M., et al. (2006). Is NAA reduction in normal contralateral cerebral tissue in stroke patients dependant on underlying risk factors? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 596-600.
- Warlow, C. P. (1998). Epidemiology of Stroke. *Lancet*, 352, 1-4.
- Wolfe, C. D. A., Giroud, M., Kolominsky-Rabas, P., et al. (2000). Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke*, 31, 2074-2079.
- Wolfe, C. D. A., Tilling, K., Rudd, A., et al. (2004). Variations in care and outcome in the first year after stroke: a western and central European perspective. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1702-1706.
- Wolff, V., Aleil, B., Giroud, M., et al. (2005). Soluble platelet glycoprotein V is a marker of thrombosis in patients with ischemic stroke. *Stroke*, 36, 17-19.