



**AVC**  
**Normandie**



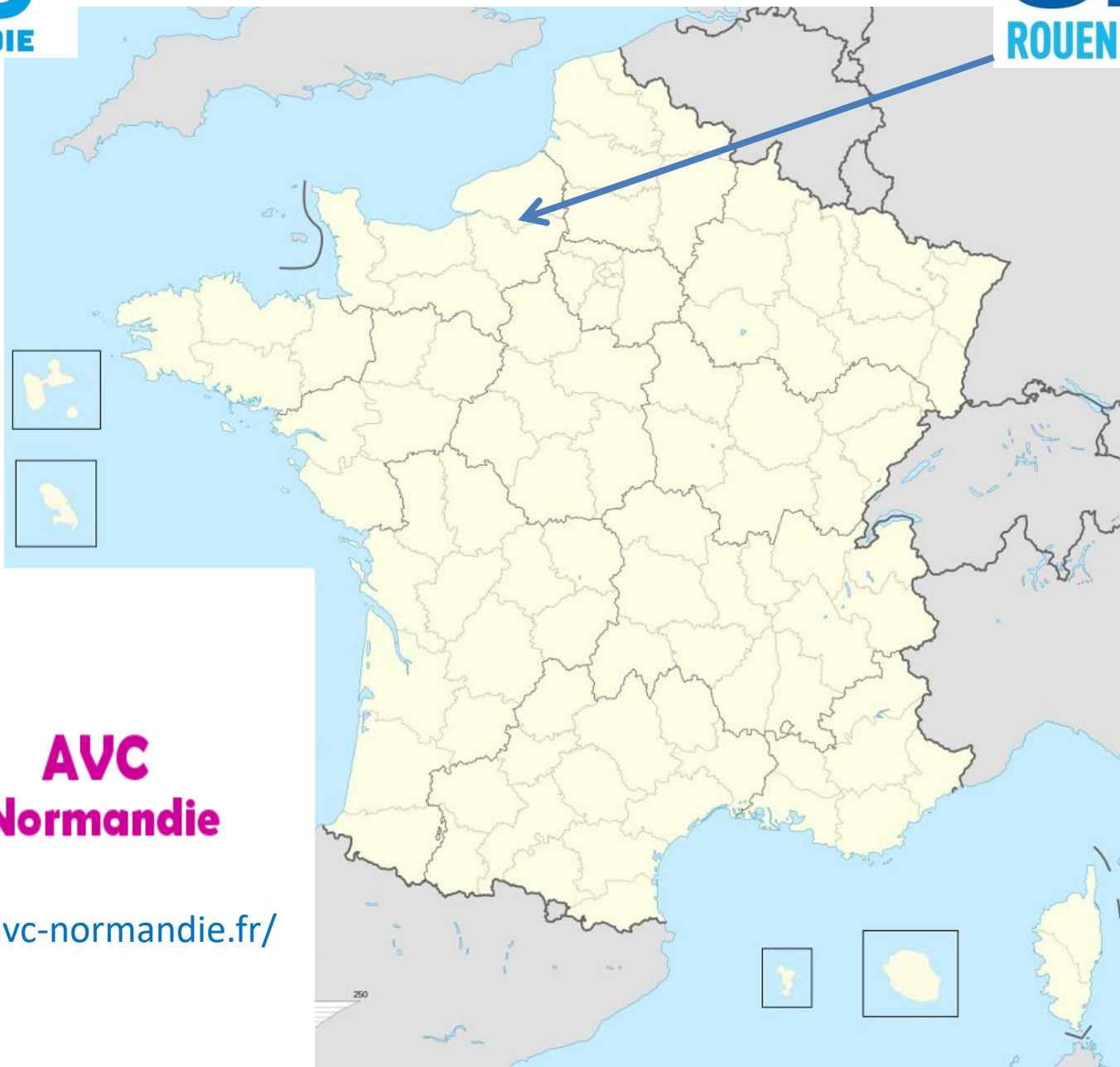
# **Foramen Ovale Perméable et Accident Ischémique Cérébral (FOP et AIC)**

## **Vers des préconisations**

**Dr Evelyne Guégan-Massardier – USINV CHU Rouen**

**Etats Généraux de l'AVC**

**Lyon 8 novembre 2018**



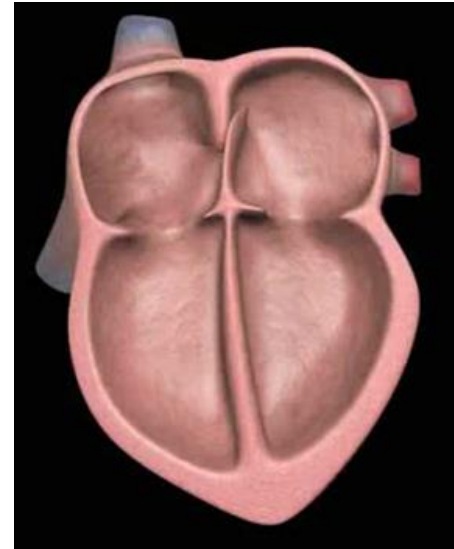
**AVC**  
**Normandie**

<http://www.avc-normandie.fr/>

# Foramen Ovale Permeable (FOP) = Anomalie congénitale du septum interauriculaire

FOP définition :

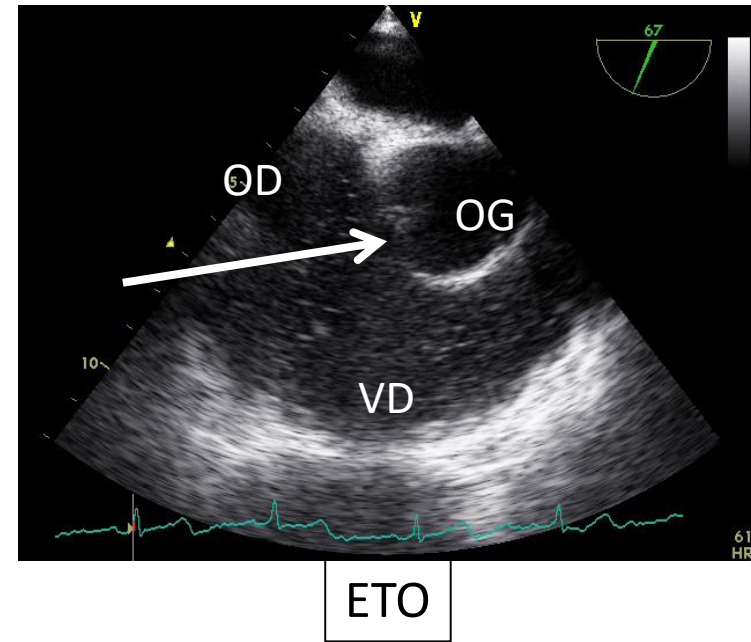
- Ouverture persistante entre les oreillettes à type de clapet
- Permanente ou intermittente (Valsalva)
- $\approx 30\%$  population générale (estimation, variable selon la taille)



# FOP : modalités diagnostiques (1)

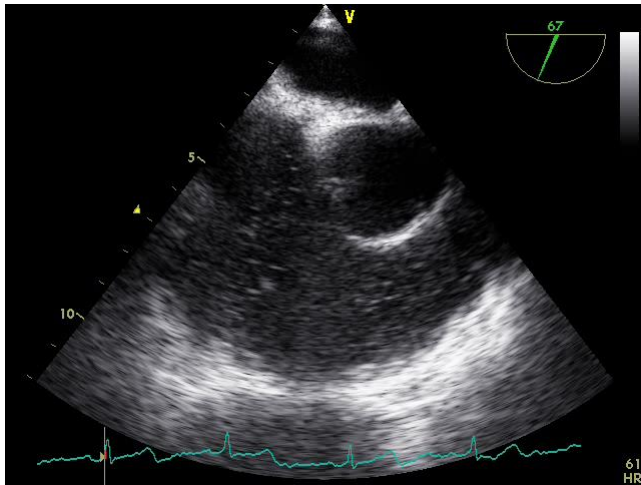
## Echographie cardiaque Transthoracique (ETT) et trans-oesophagienne (ETO)

- ETT :
  - Evaluation globale des différentes cavités cardiaques, mesure de la fraction d'éjection, quantification des valvulopathies
  - Meilleure réalisation de la manœuvre de Valsalva
- ETO :
  - Recherche d'une source cardiaque d'embolie y compris au niveau de l'arche aortique
  - Visualise directement le FOP
  - Apprécie taille et morphologie du FOP (nécessaire pour choix de prothèse en cas de fermeture)
  - Mesure plus précise qu'en ETT de la taille du FOP, ainsi que l'importance du shunt
  - Identifie d'autres pathologies congénitales du septum et/ou de l'oreillette (Anévrysme du septum interauriculaire, CIA, septum multiperforé...)

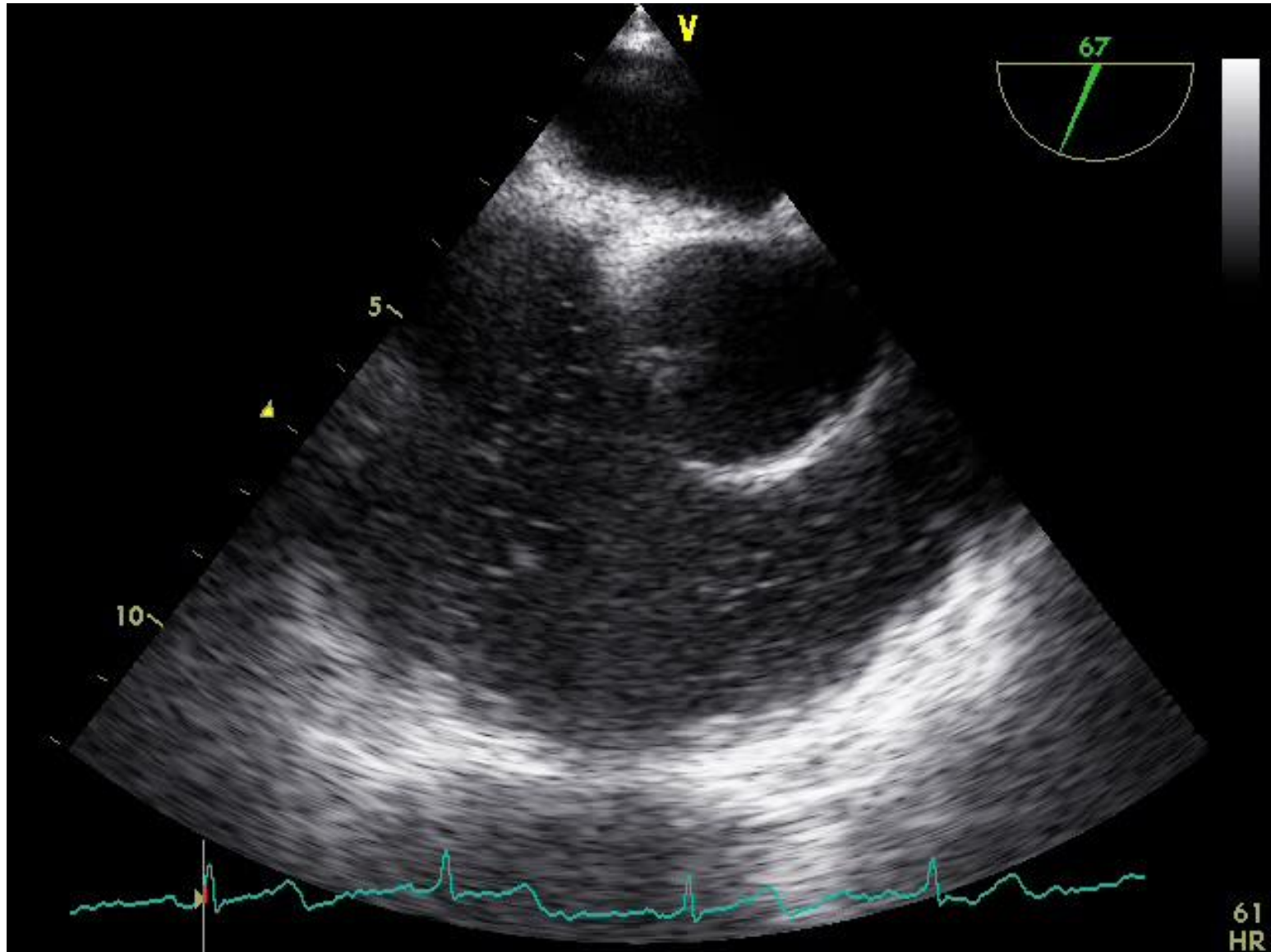


# FOP : diagnostic et quantification

- Présence d'un FOP anatomiquement visible en ETO
- Ou passage de 3 microbulles (mb) dans les 3 à 5 premiers battements suivant l'opacification complète de l'oreillette droite
- Importance du shunt (Doppler couleur ou Echographie de contraste) = minime 3 à 10 mb, modéré 20/25/ou30 mb, important > 20/25/ou30 mb
- FOP large (ETO) = hauteur  $\geq 2$  mm

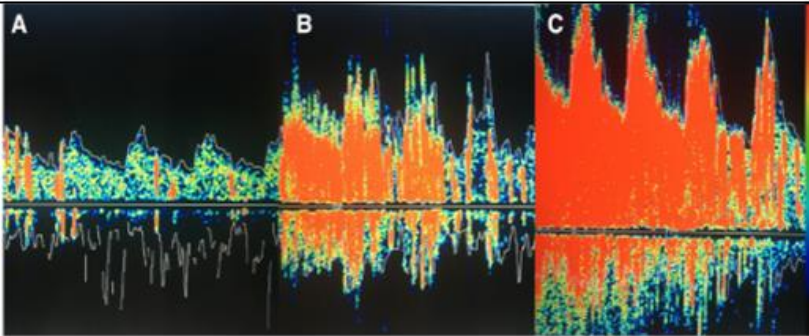


# FOP : diagnostic et quantification



# FOP : modalités diagnostiques (2)

Doppler Trans-Crânien (DTC)  
Mise en évidence d'un shunt



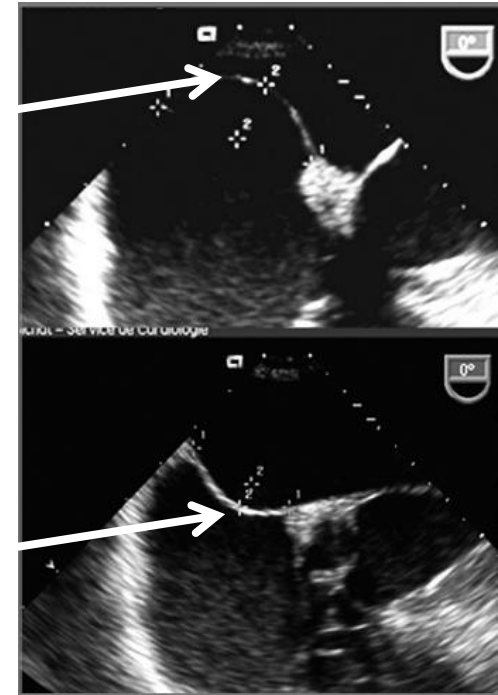
- Bonne sensibilité pour la détection d'un shunt ( $> \text{ETT}$ )
- Manœuvre de Valsalva bien contrôlée (parfois difficile en ETO)
- Ne détermine pas l'origine du shunt (non spécifique du FOP)
- Peu pratiqué



# Anomalie septale associée : Anévrisme du Septum Inter-Auriculaire (ASIA)

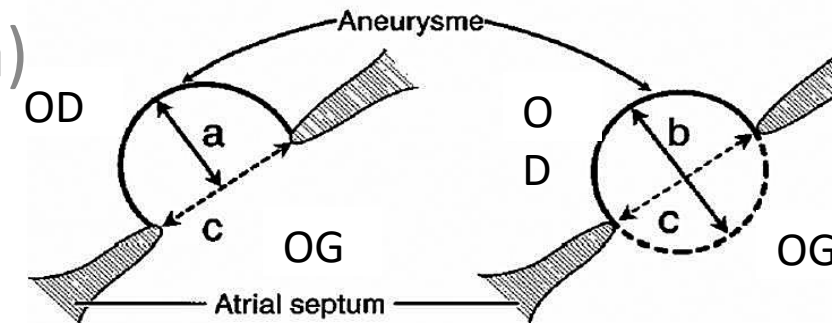
ASIA Critères diagnostiques :

- Base de l'anévrisme  $\geq 15$  mm (mesurée en écho bidimensionnelle, au moyen des curseurs placés de part et d'autre du septum)
- Excursion (mesurée en échographie bidimensionnelle)  $> 10$  mm (en dehors d'un réflexe nauséeux, d'efforts de toux ou de Valsalva)

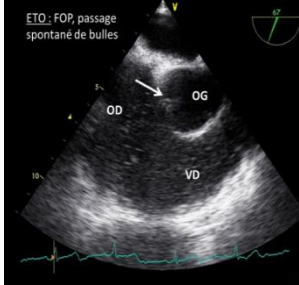


Anévrisme du septum interauriculaire

- Excursion phasique  $\geq 10$  mm
- Base  $> 15$  mm







# FOP et Accident Ischémique Cérébral

- Association forte entre AIC cryptogénique et FOP : **OR 2.9 < 55 ans**  
AIC cryptogénique  $\approx$  30%
- Risque de récurrence après AIC cryptogénique associé à un FOP :  
 **$\approx$  1,6/100 patients/an**

- Estimation de l'imputabilité d'un FOP en cas d'AIC : Risk of Paradoxical Embolism (RoPE score), *Kent, Neurology 2013*

Score corrélé à l'imputabilité du FOP :

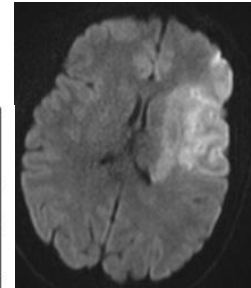
- 0 à 3 points : 0%
- 6 points : 62%
- 9 à 10 points : 88%

Mais : inversement proportionnel au risque de récurrence

RoPE score > 6 points :

- Shunt au repos plus important
- ASIA associé plus fréquent

Characteristic	Points	RoPE SCORE
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Non-smoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age		
18 to 29 years	5	
30 to 39 years	4	
40 to 49 years	3	
50 to 59 years	2	
60 to 69 years	1	
$\geq$ 70 years	0	
<b>Total Score (sum of individual points) =</b>		
<b>Maximum Score</b> (A patient less than 30 years with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, non-smoker, and cortical infarct)		10
<b>Minimum Score</b> (A patient $\geq$ 70 years with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

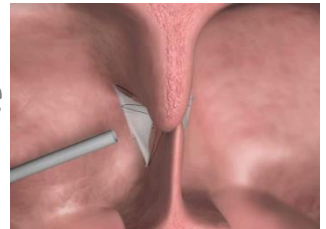


# FOP et AIC : mécanismes

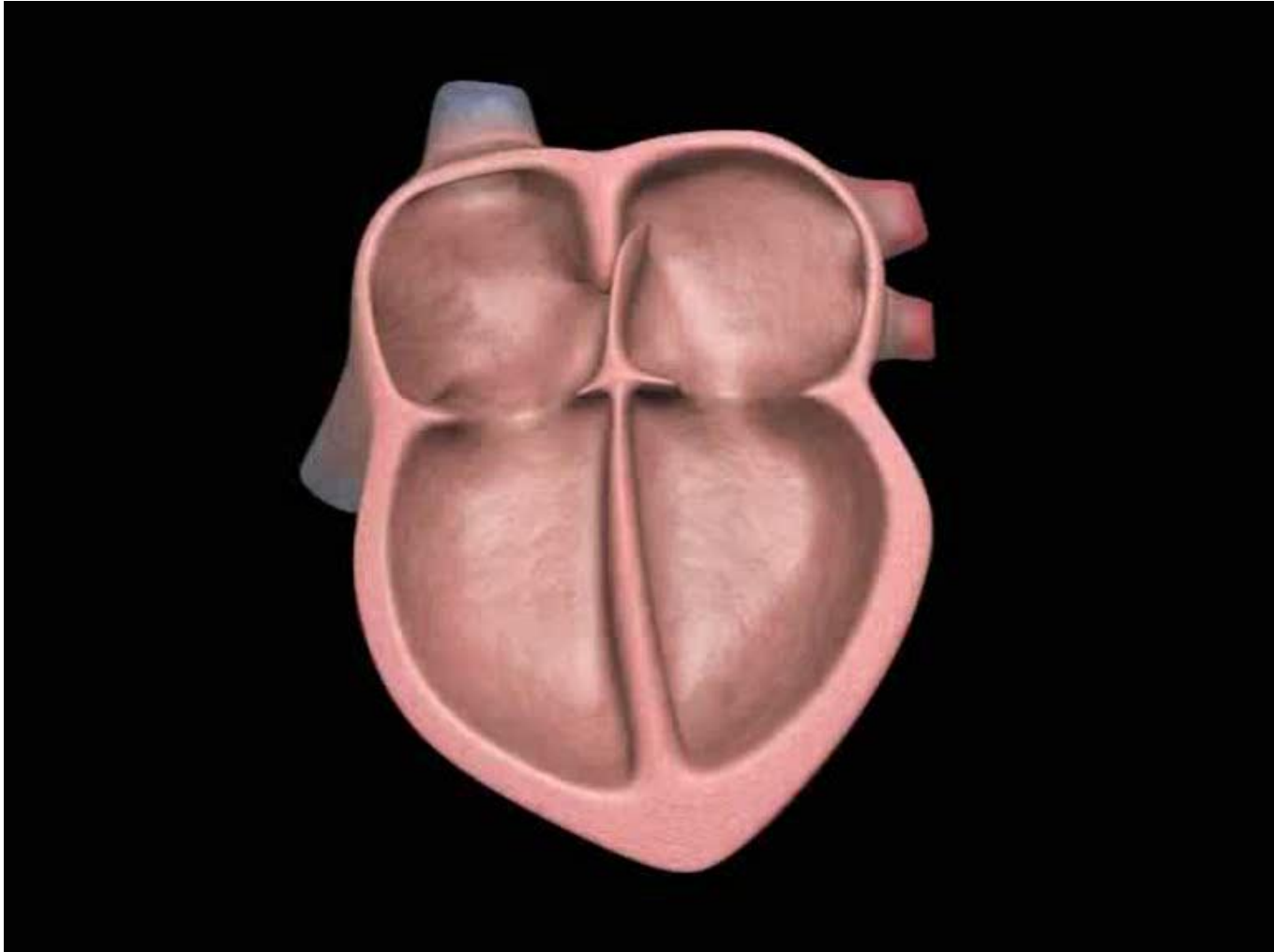
- Embolie paradoxale : passage inter-auriculaire d'un thrombus veineux (rare)
- Embolie à point de départ cardiaque :
  - Anévrisme du septum inter-auriculaire ou tunnel du FOP (rôle d'une hypercoagulabilité associée?)
  - Auriculaire gauche : FA, dysfonction auriculaire

# FOP et AIC : stratégies potentielles de prévention secondaire

- Anticoagulation : efficace sur les thrombus intracardiaques ou du système veineux
- Antiplaquettaires : prévention secondaire au décours d'un AIC sans indication à un traitement anticoagulant
- Fermeture du FOP : prévention de l'embolie paradoxale
  - Par défaut jusqu'en 2017 : antiplaquettaires ou traitement anticoagulant en cas d'embolie paradoxale documentée (situation exceptionnelle)



## Fermeture de FOP



Ce qui a  
changé

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 14, 2017

VOL. 377 NO. 11

RESPECT

## Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

Jeffrey L. Saver, M.D., John D. Carroll, M.D., David E. Thaler, M.D., Ph.D.,  
Richard W. Smalling, M.D., Ph.D., Lee A. MacDonald, M.D.,  
David S. Marks, M.D., and David L. Tirschwell, M.D.,  
for the RESPECT Investigators\*

CLOSE

## Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

J.-L. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Béjot, F. Vuillier,  
O. Detante, C. Guidoux, S. Canaple, C. Vaduva, N. Dequatre-Ponchelle, I. Sibon, P. Garnier, A. Ferrier, S. Timsit,  
E. Robinet-Borgomano, D. Sablot, J.-C. Lacour, M. Zuber, P. Favrole, J.-F. Pinel, M. Apoil, P. Reiner, C. Lefebvre,  
P. Guérin, C. Piot, R. Rossi, J.-L. Dubois-Randé, J.-C. Eicher, N. Meneveau, J.-R. Lussion, B. Bertrand, J.-M. Schleich,  
F. Godart, J.-B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Barthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar,  
T. Moulin, J.-M. Juliard, and G. Chatellier, for the CLOSE Investigators\*

REDUCE

## Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Lars Søndergaard, M.D., Scott E. Kasner, M.D., John F. Rhodes, M.D.,  
Grethe Andersen, M.D., D.M.Sc., Helle K. Iversen, M.D., D.M.Sc.,  
Jens E. Nielsen-Kudsk, M.D., D.M.Sc., Magnus Settergren, M.D., Ph.D.,  
Christina Sjöstrand, M.D., Ph.D., Risto O. Roine, M.D.,  
David Hildick-Smith, M.D., J. David Spence, M.D., and Lars Thomassen, M.D.,  
for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators\*

Réduction  
significative du  
risque de récurrence  
d'AIC après  
fermeture de FOP  
vs anti-  
thrombotiques

# Essais cliniques randomisés comparant fermeture de FOP par voie endovasculaire et traitement médical chez des patients âgés de 18 à 60\* ans ayant un FOP et un AIC par ailleurs inexpliqué.

Étude	N	Age (année) moyenne	IC/ AIT, score de Rankin, délai d'inclusion Caractéristiques du FOP	Comparaison	Suivi (années)	AVC récidivant (n) Hazard Ratio (IC 95%), P
CLOSURE 1 (2012)	909	< 60 46.0	IC ou AIT, Rankin ≤ 3, < 6 mois	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>2</sup>	2	12 vs 13 0.90 (0.41 – 1.98), p = 0.79
PC trial (2013)	414	< 60 44.5	IC ou AIT, Rankin ≤ 3, < 6 mois ou important (> 20 mb) : 21.7%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>2</sup>	4.1	1 vs 5 0.20 (0.02 – 1.72), p = 0.14
RESPECT (2013, 2017)	980	< 60 45.9	IC, Rankin ≤ 3, < 6 mois FOP + ASIA (> 10 mm) : 48.8%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>2</sup>	2.1 / 5.9	9 vs. 16 0.49 (0.22 – 1.11), p = 0.08 18 vs. 28 0.55 (0.31 – 0.999), <b>p = 0.046</b>
CLOSE (2017)	663	< 60 43.4	IC, Rankin ≤ 3, < 6 mois FOP + ASIA (> 10 mm) ou FOP important (> 30 mb)	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	5.3	0 vs 14 0.03 (0.00-0.26), <b>p &lt; 0.001</b>
REDUCE (2017)	664	< 60 45.2	IC, Rankin < 3, < 6 mois Petit (1-5 mb) : 19%, modéré (6-25 mb) : 40%, ou important (> 25 mb) : 41%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	3.2	6 vs. 12 0.23 (0.09 – 0.62), <b>p = 0.002</b>
DEFENSE-PFO (2018)	120	51.8	IC, Rankin ≤ 3, < 6 mois FOP + ASA ou FOP ≥ 2mm	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antithrombotique <sup>2</sup>	2.8	0 vs. 6 <b>p = 0.013</b>

Définition rigoureuse du diagnostic d'infarctus cryptogénique

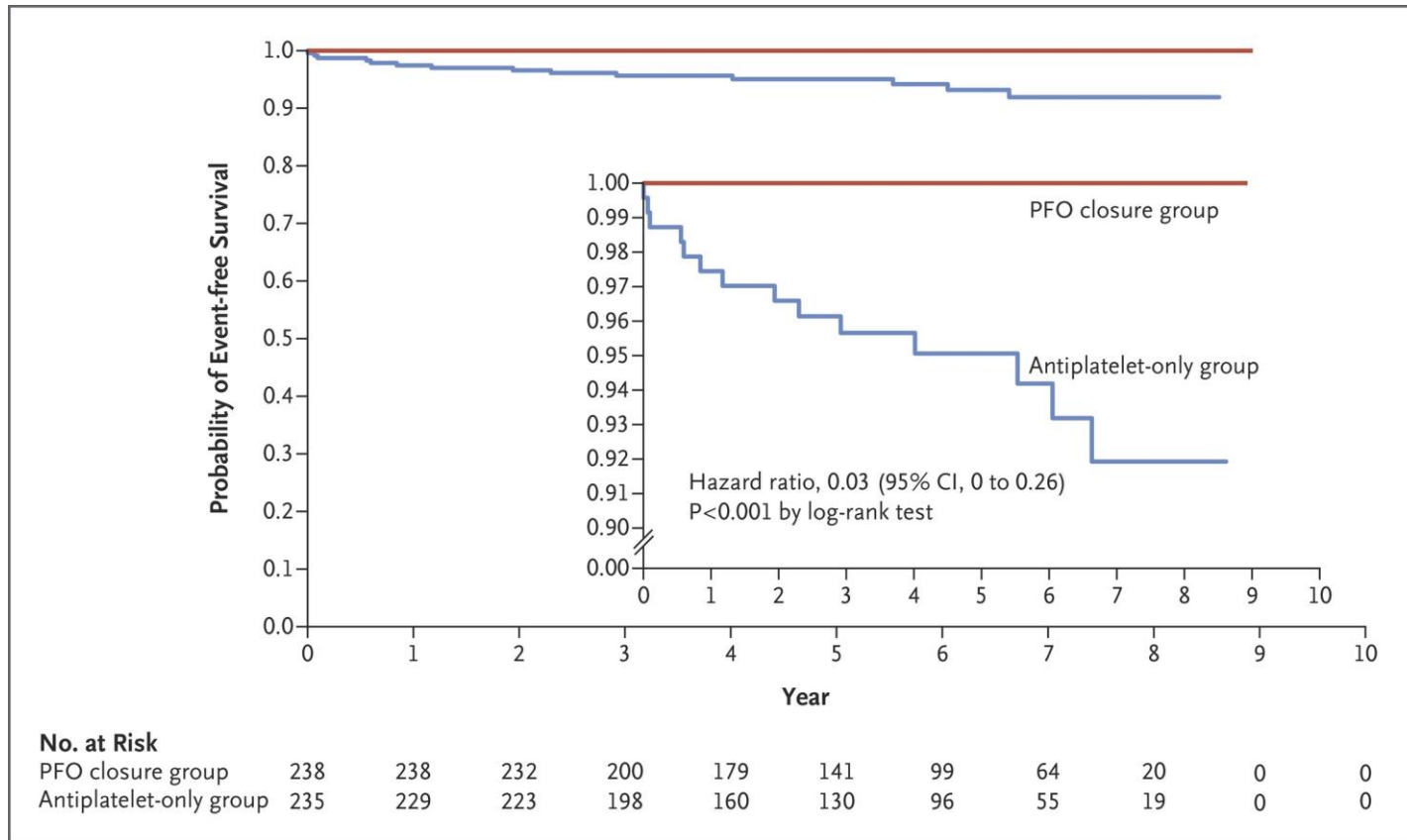
Définition et quantification rigoureuses du FOP



# CLOSE

## Fermeture vs. Antiplaquettaires

Mas et al, NEJM 2017



Suivi moyen = 5.3 ans

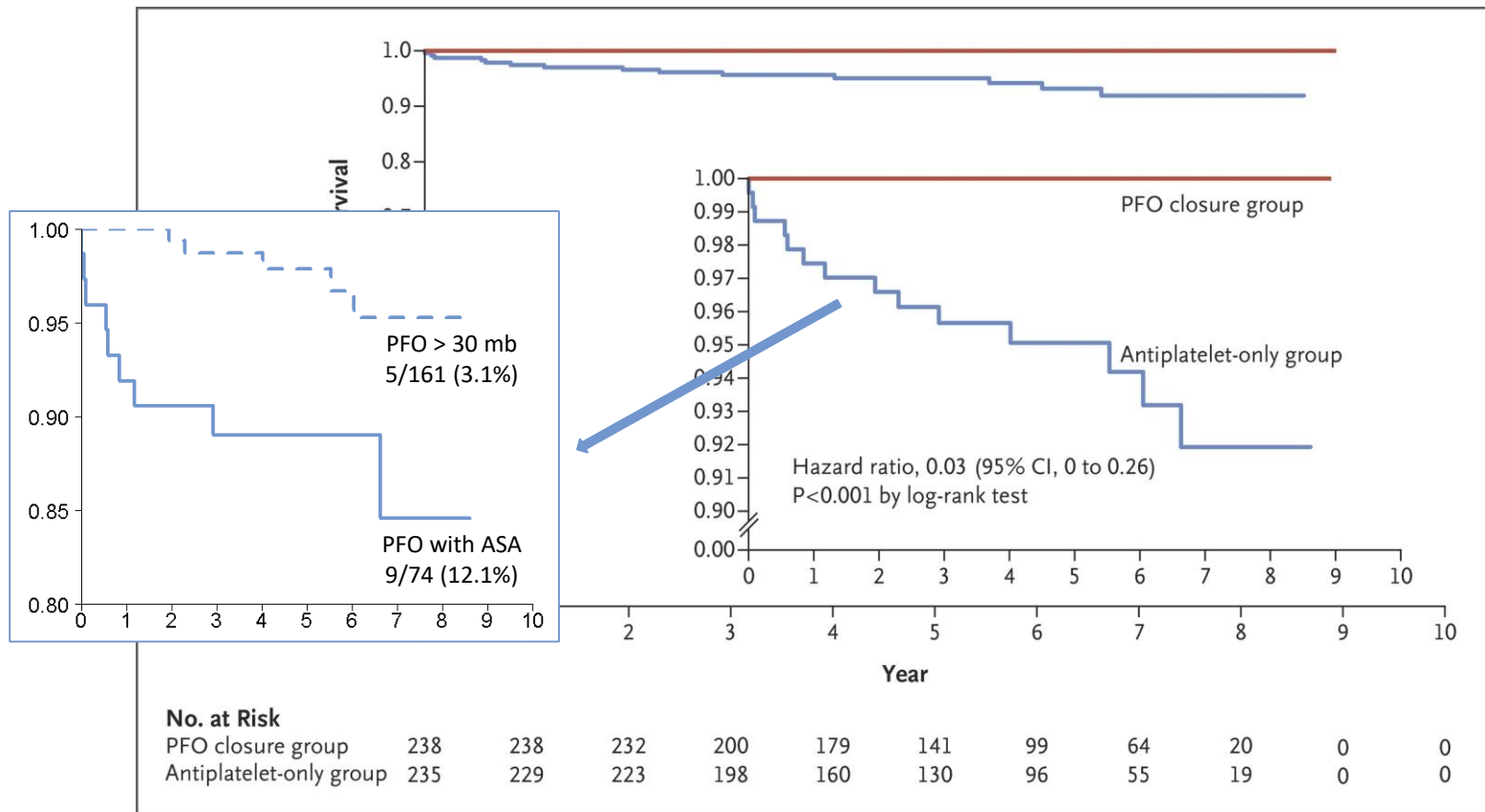
Réduction absolue de risque à 5 ans = 4.9%

1 AVC évité à 5 ans pour 20 (17 to 25) patients traités par fermeture

# CLOSE

## Fermeture vs. Antiplaquettaires

Mas et al, NEJM 2017



Suivi moyen = 5.3 ans

Réduction absolue de risque à 5 ans = 4.9%

1 AVC évité à 5 ans pour 20 (17 to 25) patients traités par fermeture

# Que nous confirment les méta-analyses des essais randomisés?

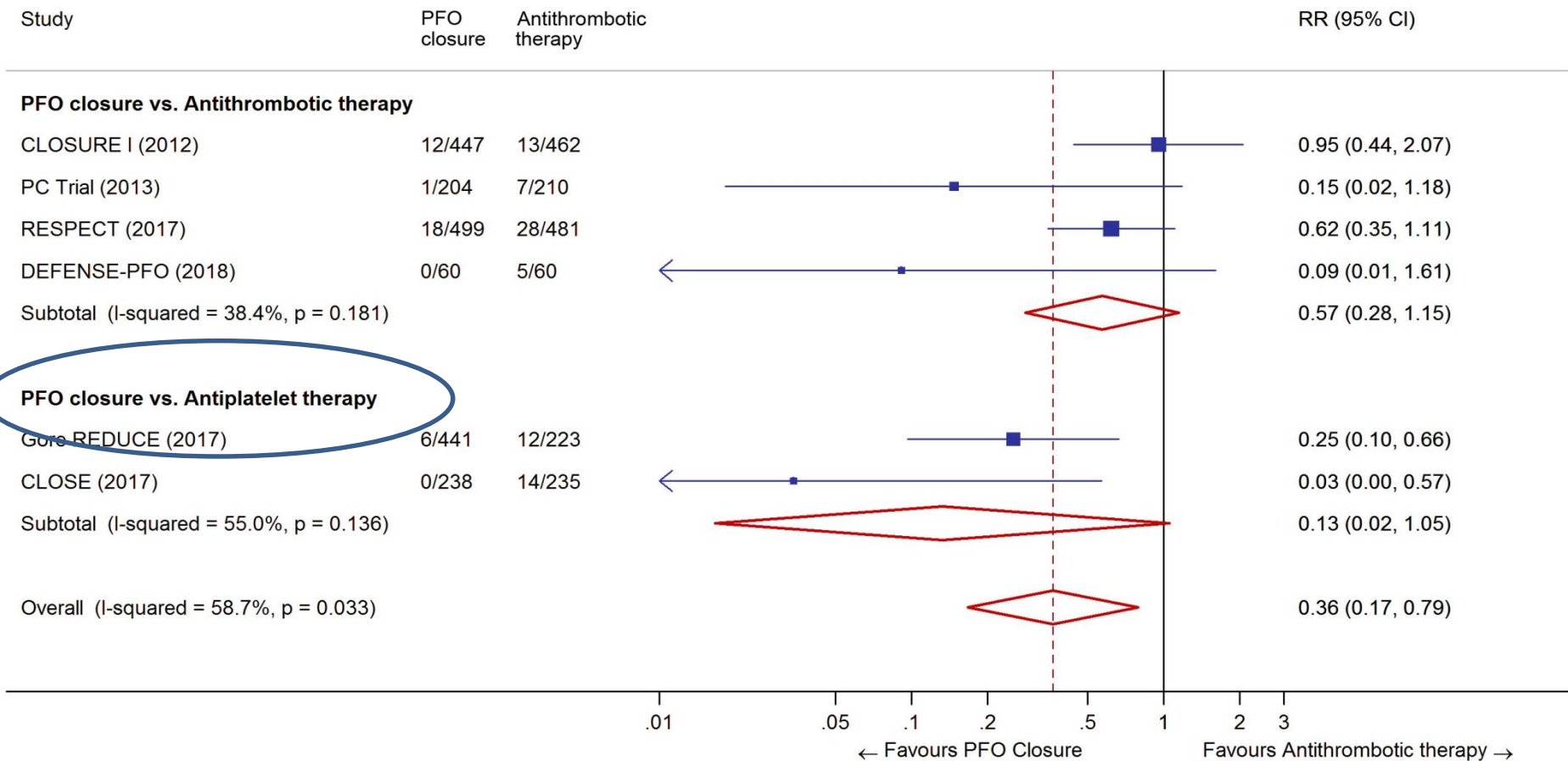
*Turc, J Am Heart Assoc, 2018 (accès libre online)*

- Chez les patients de **60 ans ou moins** présentant un **AIC cryptogénique** et un **FOP patent**, la fermeture du FOP est associée à une réduction significative du risque de récurrence comparativement au traitement médical (3560 patients RR=0.36, 95% CI:0,17-0,79)
- Le **risque absolu annuel de récurrence est faible** (1,3/100 patients/an), **il persiste au fil du temps**
- Les patients présentant un **FOP associé à un ASIA ou à un shunt large** sont ceux qui bénéficient le plus d'une fermeture

# Méta-analyse des essais randomisés

## Risque de récurrence d'AVC

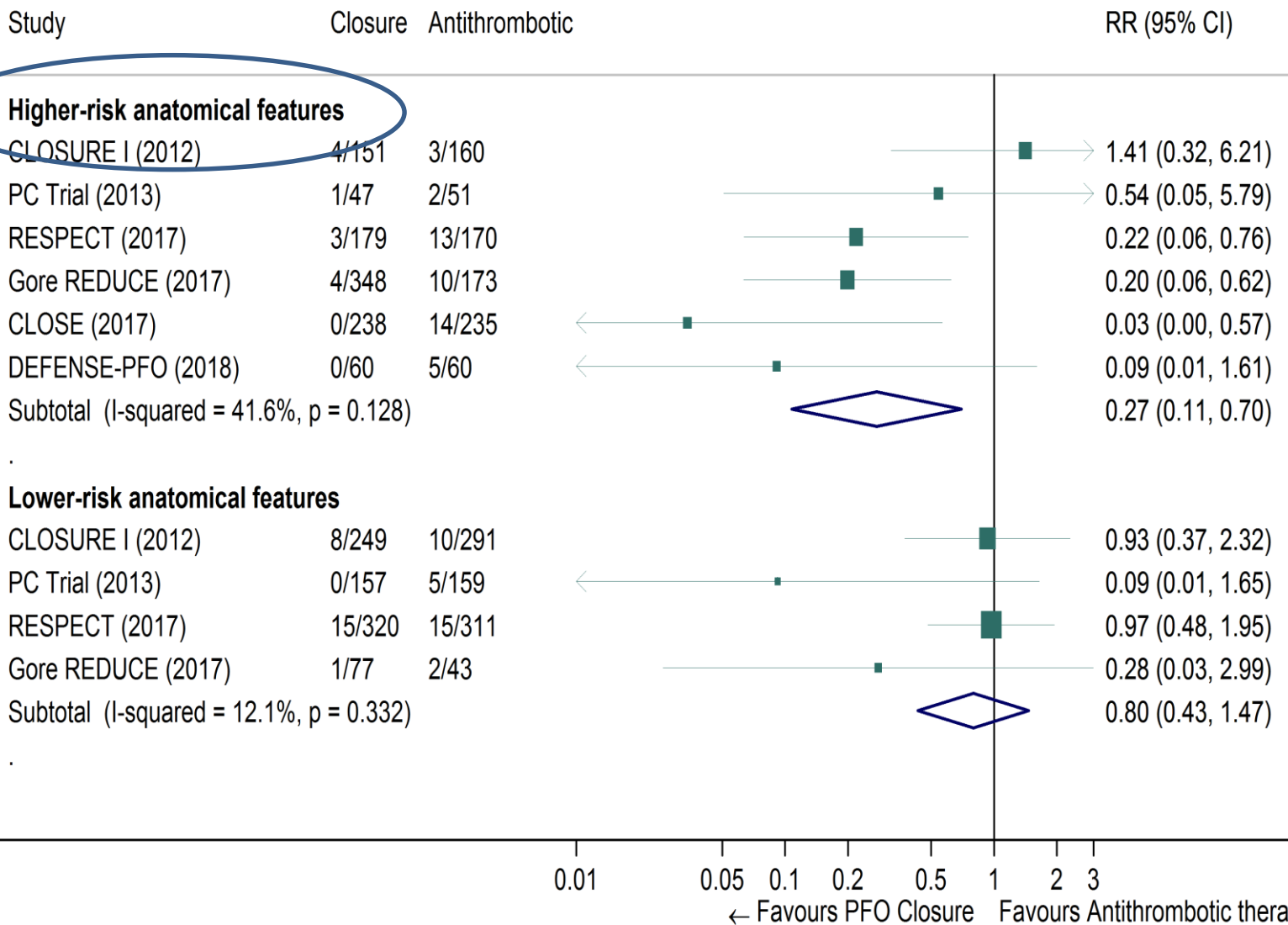
*Turc, J Am Heart Assoc, 2018*



# Méta-analyse des essais randomisés

## Récidive d'AIC FOP à risque (large et/ou + ASIA)

*Turc, J Am Heart Assoc, 2018*



# Complications de la procédure de **Fermeture**

## Complications péri-procédurales :

- Complications au site d'accès vasculaire
- Perforation cardiaque, tamponnade
- Embolie gazeuse
- Embolisation du dispositif
- Arythmies cardiaques
- Thrombus sur dispositif
- Endocardite infectieuse
- Complications du Tt antithrombotique
- ...

<b>CLOSURE 1</b>	<b>: 3.2%</b>
<b>PC trial</b>	<b>: 1.5%</b>
<b>RESPECT</b>	<b>: 4.2%</b>
<b>CLOSE</b>	<b>: 5.9%</b>
<b>REDUCE</b>	<b>: 3.9%</b>
<b>DEFENSE-PFO</b>	<b>: 3.3%</b>

## Complications la plus fréquente :

- FA transitoire
- Généralement non compliquée
- 4,5 % des patients

## Complications à moyen/long terme :

- FA?
- Erosion?
- 4,5 % des patients



# Intérêt de la fermeture du FOP après AIC

Démonstré	Non démontré
Age > 16 ans et < 60 ans	Age limite?
AIC documenté en imagerie	AIT, Infarctus silencieux?
Absence d'autre étiologie identifiée à l'issue d'une enquête étiologique exhaustive réalisée précocement (< 6 mois)	Enquête incomplète, définition d'une enquête exhaustive, patient vu à distance?
Imagerie des axes artériels cervico-encéphalique par doppler + autre imagerie, AngioTDM ou IRM	
ECG + monitoring cardiaque et/ou holter > 24h	Holter longue durée, reveal?
Bilan biologique de première intention	Place du bilan d'hémostase?
Infarctus cryptogénique	Association d'étiologies?
Critères diagnostiques du FOP (> 30 bulles et/ou associé à un ASIA)	Quel échographiste?

# Nécessité d'un bilan étiologique rigoureux

## Première intention

- IRM cérébrale (DWI, FLAIR, T2\*) (à défaut TDM)
- Écho-Doppler des TSA et Doppler transcrânien
- ARM (angiographie par résonance magnétique) des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis avec coupes axiales cervicales T1 avec suppression de graisse ou Angioscanner des troncs supra-aortiques avec exploration extracrânienne et intracrânienne
- Explorations cardiaques : ETT avec contraste, ETO avec contraste, ECG, télémétrie phase aiguë, Holter, recherche de shunt par DTC
- Explorations biologiques: numération formule sanguine, numération plaquettaire, glycémie à jeun, bilan hydro-électrolytique, CRP, bilan lipidique, clairance de la créatinine, recherche de protéinurie à la bandelette urinaire, TP, TCA, fibrinogène, troponine, ASAT, ALAT, gamma GT

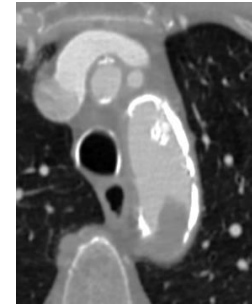
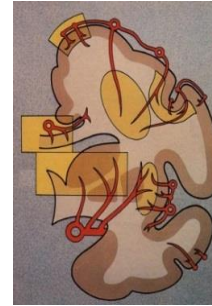
# Au cas par cas, en fonction du contexte clinique et/ou du bilan initial (liste non exhaustive)

- Abus de stupéfiants : recherche de toxiques (cannabis, cocaïne, amphétamine..)
- Hyperhomocystéinémie : dosage sérique
- Syndrome des antiphospholipides : anticorps anticardiolipines, anticoagulant circulant lupique et anticorps anti  $\beta$ 2-GP1 à contrôler sur un prélèvement à distance
- Hémopathies (ex : drépanocytose, ...) : électrophorèse de l'hémoglobine...
- Angiopathies infectieuses, inflammatoires (angéite primitive du SNC, maladie de système, syndrome de Susac...) ou non inflammatoires (Moya-Moya) : PL, angiographie cérébrale par cathéter, sérologies, bilan immunologique, examen ophtalmologique, biopsie leptoméningée/cérébrale, biopsie artère temporale...
- Angiopathies génétiques/héréditaires (maladie de Fabry, CADASIL, ...) : dosage enzymatique, recherche de mutation, biopsie musculaire...
- Embolie paradoxale : recherche thrombose veineuse, fistule pulmonaire, déficit en facteurs de coagulation : protéine C, protéine S, antithrombine III, mutation facteur V, mutation du facteur II

# Bilan étiologique : commentaires

- Ce qui n'est pas cryptogénique :

- Maladie des petites artères
- Athérome de la crosse aortique
- Causes rares (ex. CADASIL, vascularites, SVCR, Susac...) :



**Importance de l'anamnèse et de l'évaluation clinique et paraclinique**

- FA paroxystique :

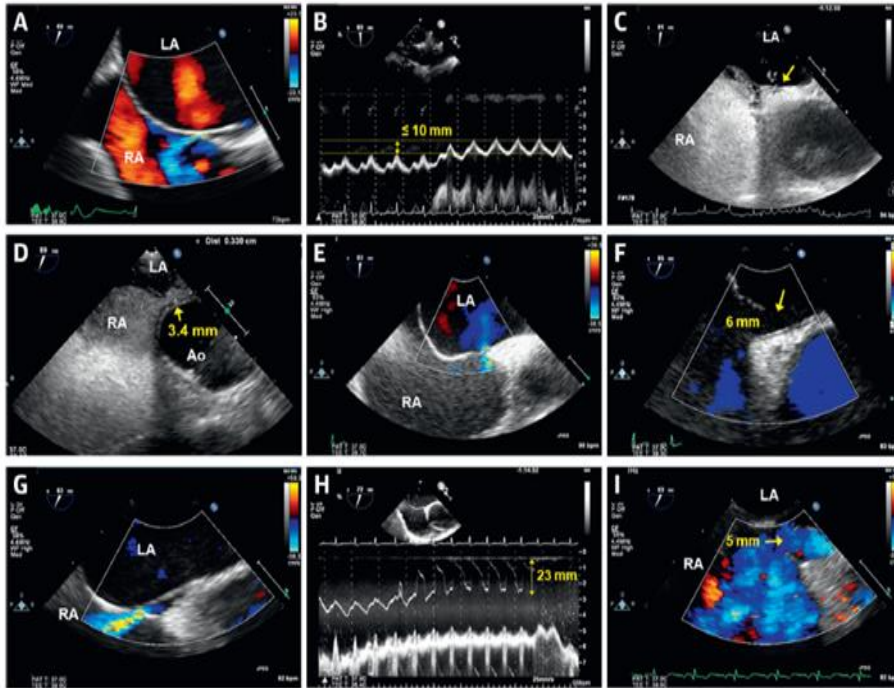
- sélection d'un sous-groupe de patients nécessitant un enregistrement ECG prolongé?



- Causalité d'une étiologie :

- ASCOD, CSS

# Diagnostic de FOP respectant les critères de sélection des études



- Expertise de l'échographiste
- Accès aux images
- Modalités des mesures
- Place du DTC?
- Restriction aux FOP avec ASIA ou large shunt?

# Questions auxquelles les études ne répondent pas

- Prise en compte des circonstances de survenue de l'AIC (Valsalva)
- Prise en compte des AIC silencieux (découverte d'imagerie)
- Place de l'anticoagulation
- Choix de la prothèse
- ...



# Infarctus cryptogénique et FOP

## Prise en charge pluridisciplinaire neuro-cardio

- **Vérifier le diagnostic d'infarctus cérébral**
  - IRM ou TDM cérébrale, (*concordance  $\geq 2$  neuro-vasculaires pour AIT??*)
  - Date de l'événement, topographie infarctus (type embolique), infarctus anciens
- **Vérifier le diagnostic de FOP et le quantifier**
  - ETT, ETO, Doppler transcrânien (examens standardisés)
  - ASIA (taille)?, degré du shunt, diamètre du FOP?
- **Vérifier la si une cause alternative d'infarctus cérébral a été recherchée**
  - Bilan étiologique standardisé
    - Bilan artériel : TSA et intracrânien (angioTDM et/ou angioRM, ultrasons)
    - Bilan biologique
    - ETT, ETO : autre source cardiaque d'embolie (y compris crosse aortique)
    - Recherche d'une FA paroxystique par enregistrement de longue (??) durée
    - Autres examens en fonction du contexte

Staffs cardio-neurologiques « fermeture »  
(tels que pour la fermeture d'auricule  
gauche), Fiche type

Préconisations groupe de travail commun  
SFNV-SFC en cours de relecture