

# Exclusion percutanée de l'auricule gauche chez les patients atteints d'AVC en fibrillation auriculaire et ayant une contre-indication aux anticoagulants en raison d'un haut risque hémorragique cérébral

Stéphanie Nicot

#### ▶ To cite this version:

Stéphanie Nicot. Exclusion percutanée de l'auricule gauche chez les patients atteints d'AVC en fibrillation auriculaire et ayant une contre-indication aux anticoagulants en raison d'un haut risque hémorragique cérébral. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01290098

# HAL Id: dumas-01290098 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01290098

Submitted on 17 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### Université de Bordeaux

#### U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

#### Thèse pour l'obtention du

#### DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par NICOT, Stéphanie Anne

Interne de Neurologie, Subdivision Océan Indien

Née le 04/04/1986 à Evry (91)

Le 02/11/2015 à Bordeaux

#### Titre de la thèse

# EXCLUSION PERCUTANEE DE L'AURICULE GAUCHE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'AVC EN FIBRILLATION AURICULAIRE ET AYANT UNE CONTRE-INDICATION AUX ANTICOAGULANTS EN RAISON D'UN HAUT RISQUE HEMORRAGIQUE CEREBRAL

#### Directeur de Thèse

#### Madame le Docteur Pauline RENOU

Jury

Monsieur le Professeur Igor SIBON (Chef de service, Unité de Neurovasculaire, CHU de Bordeaux) Président

Monsieur le Professeur Jean-Benoît THAMBO (Chef de service, Unité Médico-Chirurgicale des Pathologies Cardiaques Congénitales du Fœtus, de l'Enfant et de l'Adulte, CHU de Bordeaux)

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS (Chef de service, Service de Médecine Vasculaire, CHU de Bordeaux)

Madame le Docteur Sabrina DEBRUXELLES (Praticien hospitalier, Unité de Neurovasculaire, CHU de Bordeaux)

## REMERCIEMENTS

Au Docteur Pauline Renou, ma directrice de thèse, pour son encadrement minutieux, ses conseils précieux et son important investissement dans l'aide de la réalisation de ma thèse.

A l'équipe de neurovasculaire du Professeur Sibon au CHU de Pellegrin à Bordeaux pour m'avoir accueillie pendant un an dans leur service et leur enseignement de la pathologie neurovasculaire. Un remerciement tout spécial au Professeur Igor Sibon, mon président de jury pour son encadrement et sa disponibilité pendant ces deux années passées à Bordeaux, ainsi qu'à la formidable Docteur Sabrina Debruxelles pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Au Professeur Joël Constans, au Docteur Carine Boulon, au Docteur Alain Moukarzel et à tout le personnel du service d'explorations ultrasonores de l'hôpital Saint André du CHU de Bordeaux pour m'avoir accueillie très chaleureusement dans leur service pendant ces deux années de stage où j'ai pu recevoir une formation de qualité en échographie des troncs supra-aortiques et en doppler transcrânien, que j'ai déjà pu mettre en œuvre depuis mon récent retour à la Réunion.... Un grand merci pour votre dévouement et votre extrême gentillesse! Vous allez vraiment beaucoup me manquer!

Au Professeur Jean-Benoît Thambo pour sa simplicité, sa bonne humeur, ses explications et son accueil en salle de cathétérisme cardiaque. Un grand merci également au Docteur Xavier Iriart.

Au Professeur Jean-Philippe Neau pour avoir très gentiment accepté d'être mon rapporteur de thèse.

Au Professeur Jean-Louis Mas et à tous les enseignants du DIU de Pathologie Neurovasculaire 2013-2015 pour vos cours toujours passionnants.

Aux Professeurs Bruno Brochet, Gwendal Le-Masson et Pierre Burbaud pour m'avoir fait aimer la neurologie générale grâce à votre gentillesse et vos stages passionnants.

Au Docteur Pierre Arne pour m'avoir initiée à l'art du monitorage per-opératoire, au Professeur Jean-Charles Le Huec pour m'avoir accueillie tous les mardis dans son bloc opératoire de chirurgie du rachis, ainsi qu'à tous les enseignants du DU de Formation aux techniques per-opératoires du système nerveux central et périphérique, que j'ai trouvé très intéressant!

Aux Mahorais et à l'équipe médicale du Centre Hospitalier de Mayotte à Mamoudzou qui, au cours de mon premier semestre d'internat, m'ont fait vivre une expérience humaine extraordinaire et comprendre la valeur de notre belle spécialité. Grâce à vous, j'ai compris qu'il faut être avant tout pragmatique en médecine. Vous m'avez aussi appris à soigner, avec des moyens limités, des patients ne parlant pas ma langue, victime d'une extrême pauvreté, et porteurs de pathologies non rencontrées dans notre monde occidental. Et malgré cela, c'est avec sourire et bonne humeur que vous m'avez accueillie chaleureusement et appris à me débrouiller en Mahorais. J'espère être très bientôt en mission chez vous!

Au Docteur Jean-Pierre Serveaux et à toute l'équipe de neurologie du CHU Félix Guyon de Saint Denis de la Réunion: Docteur Jean De Monredon, Docteur Julien Dufour, Docteur Gilles Bourdais, Docteur Sophie Gronier, sans oublier mon co-interne Vincent Fauconnier, pour m'avoir convaincue de m'engager sur le chemin passionnant de la neurologie, ainsi que vos encouragements à distance pendant ces deux années passées à Bordeaux et actuels maintenant que je suis de nouveau parmi vous.

Au Docteur Bernard-Alex Gauzere, réanimateur au CHU Félix Guyon de Saint Denis de la Réunion pour m'avoir fortement encouragée et aidée dans la réalisation de mon droit au remord pour la neurologie, ce fameux 27 décembre 2012.

A mes chers amis et co-internes bordelais : Idoïa Lacoste, Amandine Moroso, Paola Galli, Thomas Megelin, Alexandre Gauthier, Benjamin Thomas, Benjamin Elharrar, Sylvain Vergnet, Antoine Soulages, Ludovic Lucas, Alexandre Cosnard...et la super Noémie Gensous ! Nous avons vécu une sacrée aventure pendant deux ans. Vous me manquez !

Au Docteurs Antoine Gradel, Fanny Duval, Marie de Montaudouin, Cécile Dulau, Sharmila Sagnier, Emanuel Rousso et Jean-Arthur Micoulaud-Franchi. Merci pour votre aide et votre soutien quand j'ai eu besoin de vous!

A Guillaume Velia, pompier réunionnais du SDIS de Gonesse, qui a si bien su me vendre les charmes de la Réunion et la gentillesse de la population locale.

Au Docteur Thierry Paule, médecin du SMUR de Gonesse toujours souriant et agréable, avec qui j'ai eu le grand bonheur de travailler tantôt de jour, tantôt de nuit, pendant trois ans et qui m'a guidée dans mon choix de carrière par ses sages conseils. Tu as consacré ta vie à sauver celle des autres et tu es subitement décédé beaucoup trop tôt à l'âge de 46 ans. Tu nous manques énormément. Jamais je ne t'oublierai.

A mes amis toujours fidèles de métropole, de la Réunion et de Mayotte.

A mes parents, pour leur soutien sans faille depuis toujours. A ma maman, qui a toujours été là pour moi et qui vient d'avoir le courage de réaliser son rêve de devenir professeur de mathématiques. Je suis très fière de toi! A mon papa, la crème de l'aéronautique, qui, par son amour de la voile et des avions, m'a transmis depuis très longtemps son goût pour l'hydrodynamique (c'est sûrement pour cela que j'aime tant la pathologie neurovasculaire...). Merci aussi pour ton aide précieuse, depuis la métropole, dans la finalisation de cette thèse.

A mes petites sœurs Marie et Pauline. Vous me manquez.

A tout le reste de ma famille que j'aime !!!...avec une pensée spéciale pour mes grandsparents disparus. Je ne vous oublie pas.

A tous ceux que j'ai oublié de citer et qui auraient largement mérité de figurer sur ces pages de remerciements !

# **TABLE DES MATIERES**

ABRE'	VIA	TIONS	8
I- REV	ΊUΕ	DE LA LITTERATURE	10
A-	Α	VC ET FIBRILLATION AURICULAIRE	10
1	L-	L'AVC	10
2	2-	La Fibrillation Auriculaire	14
3	3-	Lien entre FA et infarctus cérébral	19
B-	Р	révention thrombo-embolique de la FA par traitement anticoagulant	24
1	L-	Traitement antiagrégant plaquettaire ou traitement anticoagulant ?	24
2	2-	Recommandations pour l'anticoagulation au long cours	25
3	}-	Les Anti-vitamines K (AVK)	30
4	1-	Les Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)	31
5	5-	AVK ou NACO ?	36
$\epsilon$	ō-	La sous-utilisation des traitements anticoagulants chez les patients en FA en pratique	
r	néc	licale courante	39
7	7-	Limites du traitement anticoagulant oral	40
8	3-	Contre-indications au traitement anticoagulant oral	41
C-	Р	révention thrombo-embolique de la FA par fermeture de l'auricule gauche	43
4	1-	Embryologie de l'auricule gauche	44
5	5-	Anatomie définitive de l'auricule gauche	44
$\epsilon$	5-	Imagerie de l'auricule gauche	48
7	7-	La naissance du concept d'occlusion de l'auricule gauche	50
8	3-	Indications de la fermeture d'auricule gauche	51
c	)_	Déroulement de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche	. 53

	10	)- Données de la littérature	62
II- <b>N</b>	Иat	ériels et méthodes	. 71
Þ	۱-	Objectif de l'étude	. 71
E	3-	Sélection des patients	. 71
	1-	Réunion de concertation multidisciplinaire	. 71
	2-	Critères d'éligibilité des patients	. 72
	3-	Contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant	. 72
	C- Bord	Déroulement de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche au CHU	
	)-	Traitement antithrombotique au décours de la procédure	
1		Suivi clinique et paraclinique des patients	
	1-		
	2-	Suivi Neurologique	. 77
	3-	Suivi en imagerie	. 80
F	-	Analyse statistique	. 81
III-		RESULTATS	. 84
A	١-	Caractéristiques générales des patients	. 84
E	}-	Contre-indication d'ordre neurologique au traitement anticoagulant oral	. 87
(	<u>}</u> -	Détails de la procédure d'exclusion de l'auricule gauche	. 89
[	)-	Complications post-procédurales	. 90
E	-	Suivi des patients	. 90
F	:_	Gestion du traitement antithrombotique au décours de l'intervention	. 92
(	à-	Evolution clinique des patients et complications à distance de l'intervention	. 93
	1-	Complications au niveau de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche	. 93
	2-		
_			
2		Comparaison entre les taux constatés et estimés d'événements thromboemboliques orragiques	
ŀ		٠٠٠ م <sub>ا</sub> ١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو١ مو	
	רוכי	CUSSION	98

A-	Originalité de notre étude	98
1	- Une large cohorte monocentrique française de patients ayant subi un AVC	98
2	- Une mono-anti-aggrégation plaquettaire au décours de la procédure de fermeture	
р	ercutanée de l'auricule gauche	99
3	- Une procédure d'inclusion et de suivi standardisée	100
B-	Les contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant	107
1	- Un choix difficile	107
2	- Hématomes intracérébraux spontanés et Maladie des petites artères cérébrales	110
3	- Cavernomes sporadiques et cavernomatose familiale	120
4	- Infarctus cérébral secondairement hémorragique	123
C-	Des taux de complications post-procédurales comparables à la littérature	123
D-	Plus de complications à distance de l'intervention dans notre cohorte que dans la littéra	ture
	124	
1	- AVC	124
2	- Décès	126
E-	Réductions des risques ischémiques et hémorragiques par l'exclusion percutanée de l'aur	icule
gau	che	127
F-	Impact clinique des fuites et thrombi sur prothèse	129
1	- Fuites périprothétiques	129
2	- Thrombi sur prothèse	129
G-	Impact des recommandations HAS de Juillet 2014	130
H-	Perspectives avec les nouveaux anticoagulants oraux	131
V- C	ONCLUSION	132
VI-	REFERENCES	134
VII-	ANNEXES	148
Anr	exe 1 : Rapport HAS Juillet 2014. Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire ga	uche
	voie transcutanée (extrait du texte court)	
۸ :-	Love 2 - Coore NILLICC	151

,	Annexe 3 : Echelle de Rankin Modifiée	152
,	Annexe 4 : Score d'évaluation du risque de décès cardio-vasculaire en 10 ans SCORE	153
RE:	SUME	154

# **ABREVIATIONS**

AG: Auricule gauche

ACP: Amplatzer Cardiac Plug ®

AHA: American Heart Association

AIT : Accident ischémique transitoire

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASA: American Stroke Association

ASIA : Anévrisme du septum inter-auriculaire

AVC: Accident vasculaire cérébral

AVK: Anti vitamine K

CE: Communauté Européenne

DFG: Débit de filtration glomérulaire

DM: Dispositif médical

ECG: Electrocardiogramme

ESC: European Society of Cardiology

ETT: Echographie cardiaque trans-thoracique

ETO: Echographie cardiaque trans-oesophagienne

F: French

FDA: Food and Drugs Administration

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

HAS: Haute Autorité de Santé

IC: Intervalle de confiance

INR: International Normalized Ratio

ITT: Intention de traiter

FA: Fibrillation auriculaire

FOP: Foramen ovale perméable

HAS: Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

Hb: Hémoglobine

Ht: Hématocrite

HTA: Hypertension artérielle

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

mRS: modified Rankin Scale (score de Rankin modifié)

NACO: Nouveaux anticoagulants oraux

NEJM: New England Journal of Medicine

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

PLATOO: Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion ®

RR: Risque relatif

TDM: Tomodensitométrie

TP: Temps de prothrombine

SAMU:

SWI: Susceptibility-Weighted Imaging

# I- REVUE DE LA LITTERATURE

# A-AVC ET FIBRILLATION AURICULAIRE

### 1-L'AVC

L'infarctus cérébral est une pathologie fréquente et potentiellement grave qui constitue une urgence médicale absolue. (1)

# a- Définition

Le terme d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) regroupe l'ensemble des pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse. On distingue :

-les ischémies cérébrales artérielles : 80% des AVC :

\*transitoires : accident ischémique transitoire (AIT)

\*constituées : infarctus cérébraux

-les hémorragies intracérébrales : 20% des AVC

\*hémorragies intraparenchymateuses : 75% des AVC hémorragiques

\*hémorragies méningées : 25% des AVC hémorragiques,

- les thrombophlébites cérébrales : rares

# b- Epidémiologie

Les AVC de toutes causes affectent environ 150000 patients par an en France. Il s'agit d'une récidive pour environ un quart des patients.

Les AVC surviennent dans 75% des cas chez des patients âgés de plus de 65 ans.

# c- Conséquences

Les AVC constituent un problème majeur de santé publique car ils représentent :

- -la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte ;
- -la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer ;
- -la troisième cause de décès après les maladies cardiovasculaires et les cancers.

L'amélioration du pronostic dépend donc de la qualité de la prévention primaire et secondaire ainsi que de la rapidité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique à la phase aigüe.

## d- Etiologies

Plusieurs classifications étiologiques des infarctus cérébraux sont disponibles; les plus utilisées en Europe étant les classifications TOAST et ASCOD.

#### Classification TOAST

La classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), initialement élaborée dans le but de mieux caractériser l'efficacité du daparinoïde selon le sous-groupe étiologique d'infarctus cérébral, classe les causes d'accidents ischémiques cérébraux en 5 groupes, présentés ci-dessous. (2)

#### A - Athérosclérose des grosses artères : 25%

Sur le plan cliniques, le patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte corticale (aphasie, négligence, atteinte motrice incomplète, etc.) ou d'une atteinte du tronc cérébral ou cérébelleuse. Une claudication intermittente, un AIT dans le même territoire vasculaire, un souffle carotidien, sont des signes en faveur.

Sur le plan de l'imagerie du parenchymateuse, des lésions corticales ou cérébelleuses et du tronc cérébral ou des lésions sous-corticales > 1,5 cm de diamètre sur le scanner ou l'IRM

sont considérées comme potentiellement dues à une atteinte athéromateuse des grosses artères.

Concernant l'imagerie des tronc supra-aortiques, le patient est porteur d'une sténose > 50 % ou d'une occlusion, d'une artère extra- ou intracrânienne ou d'une branche corticale, d'origine présumée athéromateuse. La découverte sur l'échographie-Doppler ou sur l'angiographie d'une sténose > 50 % des artères extra- ou intracrâniennes est requise ;

Enfin, une étiologie cardio-embolique doit être éliminée.

Rappelons que ce diagnostic ne peut être porté en l'absence de sténose athéromateuse sur l'échographie ou l'angiographie des troncs supra-aortiques (examens normaux ou ne montrant que des modifications pariétales minimes).

#### B - Cardiopathies emboligènes : 20%

Ce sous-groupe concerne les patients présentant des occlusions artérielles présumées dues à une embolie à point de départ cardiaque. Un antécédent d'AIT ou d'AVC dans d'autres territoires vasculaires encéphaliques ou une embolie périphérique est un des arguments pour ce diagnostic. Une étiologie athéromateuse des artères extra- ou intracrâniennes doit être éliminée.

Un AVC permettant de retrouver une cardiopathie de « faible risque embolique », en l'absence d'autre cause retrouvée, sera classé comme AVC « d'origine cardiaque possible ».

Les cardiopathie suivantes sont considérées comme ayant un risque emboligène élevé : prothèse valvulaire mécanique, rétrécissement mitral en FA, fibrillation auriculaire (FA) (autre que la fibrillation auriculaire idiopathique), thrombus de l'oreillette gauche ou de l'auricule gauche, défaillance sinusale, infarctus du myocarde récent (< 4 semaines), thrombus ventriculaire gauche, cardiomyopathie dilatée, akinésie ventriculaire gauche, myxome de l'oreillette, endocardite infectieuse.

Les cardiopathies suivantes sont considérées comme ayant un risque emboligène modéré : prolapsus valvulaire mitral, calcification de l'anneau mitral, rétrécissement mitral sans FA , contraste spontané de l'oreillette gauche, ASIA, FOP, flutter auriculaire , fibrillation auriculaire idiopathique, bio-prothèse valvulaire, endocardite non bactérienne, insuffisance cardiaque congestive, hypokinésie segmentaire du ventricule gauche, infarctus du myocarde > 4 semaines et < 6 mois.

#### C - Occlusion des petites artères perforantes (lacunes) : 20%

Le patient doit présenter un tableau clinique d'atteinte lacunaire (hémiparésie motrice pure, hémiparésie-ataxie, dysarthrie-main malhabile, syndrome sensitif pur...), en l'absence de signe d'atteinte corticale ;

Des antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle sont en faveur.

Le patient doit avoir soit un scanner normal, soit une lésion ischémique sous-corticale de moins de 1,5 cm de diamètre dans les régions souscorticales ou dans le tronc cérébral en IRM encéphalique.

Une cause cardiaque à l'infarctus cérébral doit être éliminée ainsi qu'une étiologie athéromateuse (absence de sténose > 50 %).

#### D - Autres causes déterminées : 5%

Il s'agit d'AVC de causes rares : coagulopathies, artérites, atteinte artérielle non athéromateuse, états thrombotiques.

Ces infarctus cérébraux de causes rares seront diagnostiqués grâce aux prélèvements sanguins, et/ou à l'artériographie. Une origine athéromateuse ou cardio-embolique sera écartée.

#### E - AVC de cause indéterminée : 30%

Un infarctus cérébral est considéré de cause indéterminée quand 2 ou plusieurs causes potentielles ont été identifiées et que le clinicien ne peut porter avec certitude un diagnostic final ou lorsque les investigations sont négatives ou incomplètes.

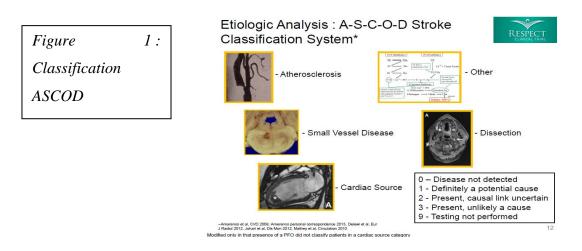
#### Classification ASCOD

Cette classification, présentée initialement par l'équipe d'Amarenco et al. en 2009 (classification ASCO) et révisée en 2013 (classification ASCOD) s'appuie sur les investigations réalisées dans le bilan étiologique de l'infarctus cérébral et la présence de maladies sous-jacentes concomitantes ainsi que leur grade de causalité dans la survenue de l'infarctus cérébral.

Le profil A (« athérosclérose ») correspond une pathologie athéromateuse. Le profil S (« small vessels disease ») correspond à la maladie des petites artères. Le profil C (« cardiac source ») correspond à une cardiopathie emboligène. Le profil D correspond à une dissection

sur les troncs supra-aortiques et le profil O (Other) correspond à une autre cause d'infarctus cérébral (figure 1).

A chacun de ces profils est associé un chiffre pondérant son degré de causalité : 0 lorsque la pathologie est absente, 1 lorsque qu'il s'agit d'une étiologie certaine à la survenue de l'infarctus cérébral, 2 lorsqu'il s'agit d'une pathologie présente mais dont sa causalité dans la survenue de l'infarctus cérébral est discutée, 3 lorsqu'il s'agit d'une pathologie présente mais n'expliquant la survenue de l'infarctus cérébral et 9 quand le bilan complémentaire ne permet pas de statuer sur la présence ou non de cette pathologie. (3, 4)



# 2- La Fibrillation Auriculaire

# a- Définition

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble du rythme cardiaque se caractérisant par une tachycardie supraventriculaire irrégulière résultant de contractions anarchiques et désynchronisées au sein des deux oreillettes aboutissant à une dysfonction de la contraction atriale gauche avec perte de leur efficacité hémodynamique

La durée de l'épisode est d'en principe supérieur à 30 secondes

LA réponse ventriculaire est sous dépendance du nœud atrioventriculaire (AV), de l'état du système nerveux autonome et de l'imprégnation en thérapeutiques rythmo-modulatrices.

Il s'agit d'un diagnostic électrocardiographique.

# b- Prévalence de la fibrillation auriculaire

La prévalence de la fibrillation auriculaire est de l'ordre de 0,4 % à 1 % dans la population générale et augmente rapidement avec l'âge.

Survenant chez moins de 1 % des sujets de moins de 60 ans, sa prévalence est supérieure à 8 % chez ceux de 80 ans et plus.

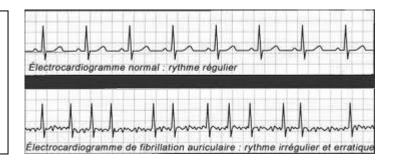
Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour fibrillation auriculaire ont augmenté de 66 % du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques, de l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients, et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire. (5, 6)

# c- Diagnostic :ECG

Le diagnostic positif est fait lors de l'enregistrement continu du rythme cardiaque (scope, holter-ECG...) ou plus simplement sur un électrocardiogramme (ECG). Le tracé du rythme cardiaque objective une activité atriale oscillante plus ou moins rapide, variable en amplitude (figure 2).

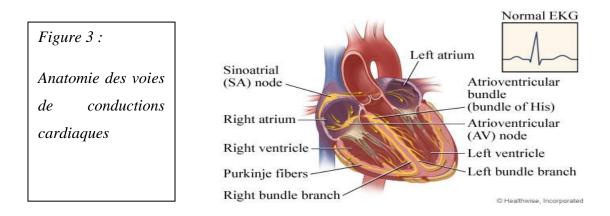
Figure 2:

Aspects ECG de rythme sinusal et de fibrillation auriculaire

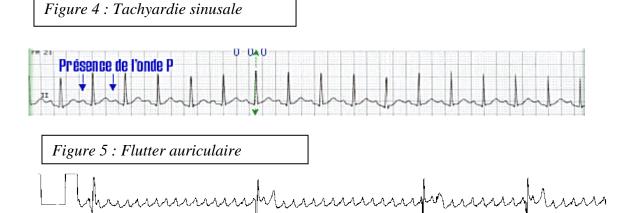


#### Aspects ECG:

- -Aspect usuel à petites mailles et complexes QRS fin.
- -Complexes QRS larges en cas de bloc de branche associé
- -Cas particulier de la FA à grosses mailles, à ne pas confondre avec le flutter atrial
- -FA à QRS lents et réguliers traduisant l'association d'une FA et d'un bloc atrioventriculaire (BAV) complet.
- -Pause ou dysfonction sinusale de régularisation (syndrome tachybradycardie)



- La FA est à distinguer des autres troubles du rythme cardiaque supra-ventriculaires :
- -la tachycardie sinusale
- -le flutter auriculaire



# d- Classifications de la Fibrillation auriculaire

#### Classification en « P »

Nous distinguons habituellement 5 types de FA:

-<u>le premier épisode de FA</u> : diagnostiqué quelque soit l'ancienneté de cette arythmie ou les symptômes ressentis par le patient ; la FA n'est pas encore classable

-<u>la FA paroxystique</u> : il s'agit d'un épisode de passage en FA d'une durée d'au moins 30 secondes qui se résout spontanément sans intervention médicale le plus souvent dans les 48 heures et jusqu'à 7 jours après son commencement.

-<u>la FA persistante</u>: il s'agit d'un épisode de FA durant plus de 7 jours consécutifs ou nécessitant une résolution par cardioversion médicamenteuse ou électrique.

-<u>la FA chronique ou permanente</u> : tracé ECG de FA continue sans retour au rythme sinusal malgré des tentatives de cardioversion ou en l'absence de tentative de cardioversion.

-la FA persistante de longue durée : FA chronique ou permanente depuis plus de un an.

#### Formes particulières

-<u>FA dite valvulaire</u> : sur séquelle de rhumatisme articulaire aigü (RAA) ou après réparation mitrale ou sur prothèse valvulaire

-<u>FA dite isolée</u> : sans cardiopathie sous-jacente et sans aucune comorbidités associées (pas d'HTA, pas de diabète...)

-<u>Maladie de l'oreillette ou syndrome tachycardie-bradycardie</u>: coexistence de FA paroxystique ou de dysfonction sinusale

-Opposer les FA chroniques aux FA de cause aigüe :

\* FA chroniques : récidivantes

\* FA de cause aigüe : postopératoire, infarctus du myocarde, infection pulmonaire, péricardite...

# e- Etiologies de la fibrillation auriculaire

On distingue classiquement les fibrillations auriculaires d'origine valvulaire des fibrillations auriculaires d'origine non valvulaire. Cette distinction a notamment une conséquence thérapeutique.

#### Facteurs déclenchants

Voici les principaux facteurs déclenchants de fibrillation auriculaire : trouble ionique (hypokaliémie...), fièvre, privation de sommeil, réaction vagale, intoxication éthylique aigüe, prise de substances illicites et électrocution.

#### Principales causes de la FA

Les causes retrouvées sont par ordre d'importance :

- -HTA (souvent avec hypertrophie ventriculaire gauche);
- -valvulopathies (surtout mitrales)
- -maladies respiratoires (syndrome d'apnées du sommeil, pneumopathie infectieuses, embolie pulmonaire, cœur pulmonaire chronique)
- -tous les types de myocardiopathies
- -syndrome coronarien aigu et séquelles d'infarctus du myocarde
- -hyperthyroïdie
- -péricardites
- -chirurgie cardiaque récente
- -cardiopathies congénitales (communication inter-atriale)
- -phéochromocytome

Les formes idiopathiques sont un diagnostic d'élimination.

Le bilan étiologique doit comporter de manière systématique: interrogatoire, examen clinique complet, ECG, radiographie thoracique, échographie cardiaque transthoracique (ETT), dosage de la TSHus, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatocellulaire

D'autres examens pourront être réalisés en cas de signes d'appels spécifiques.

### 3- Lien entre FA et infarctus cérébral

# a- Epidémiologie

La gravité de la fibrillation auriculaire est liée aux risques thromboemboliques. La fibrillation auriculaire favorise la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment d'infarctus cérébral qu'il importe de prévenir. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients sans atteinte valvulaire rhumatismale est de 5 % par an, soit 2 à 7 fois la fréquence en l'absence de fibrillation auriculaire. La fibrillation auriculaire est responsable de 15 à 20% des AVC ischémiques. Le risque d'AVC est estimé à 5% par an pour les patients souffrant d'une FA non valvulaire.

Rappelons que les AIC survenant dans un contexte de FA sont associées à une mortalité plus élevée et à des séquelles plus lourdes qu'en présence d'un rythme sinusal. En effet, un premier AIC chez un patient en FA est associé à une mortalité de plus de 30% alors qu'en l'absence de FA, la mortalité est inférieure à 20%.

Le risque de récidive d'AIC dans l'année suivant un premier évènement est d'environ 10%.

Plusieurs facteurs expliquent la surmortalité et le moins bon pronostic fonctionnel des patients victimes d'un infactus cérébral dans un contexte de FA. Tout d'abord, le risque de récidive d'evênements ischémiques est plus important en cas de cardiopathie emboligène. Ensuite, la fibrillation auriculaire concerne souvent des sujets âgés et fragiles. De plus, certains auteurs suggèrent que la plus haute prévalence de cardiopathies ischémiques et d'insuffisance cardiaque chez les patients porteurs de FA contribue à une diminution du débit sanguin cérébral régional au niveau de la zone lésée en cas d'infarctus cérébral. Enfin, à l'inverse des patients souffrant d'un infarctus cérébral de cause athéromateuse et subissant des phénomènes

d'ischémie cérébrale chronique, les patients porteurs de FA n'ont pas eu le temps de développer le réseau collatéral destiné à se substituer à l'artère qui sera brutalement thrombosée lors de la survenue de l'infarctus cérébral (7, 8).

## b- Physiopathologie

L'existence d'un risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire est un fait avéré qui repose sur un certain nombre de mécanismes physiopathologiques.

La perte de la contraction auriculaire chez les patients en fibrillation atriale entraîne une anomalie du flux sanguin mis en évidence au niveau atrial.

La dysfonction auriculaire engendre en effet des modifications hémodynamiques conduisant à une augmentation de la pression et une dilatation atriale, qui, associés à une hémoconcentration, une dysfonction endothéliale et un état pro-thrombotique favorisent la formation de thrombus.

L'état sous-jacent pro-thrombotique est expliqué par l'hypothèse de Rudolf Virchow formulée en 1856 qui repose sur la triade de la thrombogénèse, à savoir des modifications de la paroi vasculaire, du flux et des constituants sanguins.

L'auricule gauche, lieu où la stase sanguine est maximale est le site de formation privilégié des thrombi intra-cardiaques. Le Thombus ainsi formé dans l'auricule gauche va atteindre l'oreillette gauche, puis le ventricule gauche au travers de l'anneau mitral pour être explulsé dans l'aorte thoracique ascendante puis les tronc supra-aortiques pour atteindre la circulation artérielle intracérébrale (figure 6).

Figure 6: Ischémie cérébrale Lien entre FA et L'embole bloque le flux sanguin Infarctus à destinée de ce territoire cérébral cérébral Artère carotide interne Artère carotide commune Fibrillation auriculaire dans l'oreillette gauche Embole (caillot) Thrombus (caillot) Aorte Cœur

# Remodelage atrial

En cas de FA persistante, il se produits une fibrose des oreillettes et des nœuds sinusal et atrioventriculaire.

La dilatation atriale gauche (remodelage atrial) à son tour pérennise la fibrillation.

Il se produit donc un cercle vicieux d'auto-aggravation de la fibrillation auriculaire.

# c- Risque d'infarctus cérébral en cas de FA

#### Evaluation du risque embolique par le score CHADS2

Le score CHADS2 a été validé en 2001 suite à la publication de l'étude de Gage et al. menée sur 2121 patients afin de déterminer les patients les plus à risque de complication par un infarctus cérébral au sein du groupe de patients porteurs d'une FA (tableau 1 et 2). (9)

Tableau 1 : Score CHADS2

Initiales	Signification	Caractéristiques cliniques	Points
С	Congestive Heart failure	Insuffisance cardiaque	1
Н	Hypertention	HTA	1
A	Age	Age >75 ans	1
D	Diabestes Mellitus	Diabète sucré	1
S	Stroke	AVC ou AIT	2

Tableau 2: Risque d'AVC en fonction du score CHADS2

Score CHADS2	Proportion de patients (%)	Taux d'AVC ajusté (%/an) (IC95%)
0	22	1.9 (1.2 à 3.0)
1	31	2.8 (2.0 à 3.8)
2	23	4.0 (3.1 à 5.1)
3	15	5.9 (4.6 à 7.3)
4	7	8.5 (6.3 à 11.1)
5	2	12.5 (8.2 à 17.5)
6	0.2	18.2 (10.5 à 27.4)

Trois niveaux de risque embolique en fonction de facteurs indépendants à la FA ont ainsi été mis en avant :

- <u>Patients à haut risque</u> : âge >75 ans, HTA, dysfonction ventriculaire gauche, au moins deux facteurs de risque intermédiaire

- <u>Patients à risque intermédiaire</u> : âge entre 65 et 75 ans, diabète, cardiopathie ischémique, thyrotoxicose
- Patients à faible risque : âge <65 ans, pas de facteur de risque

#### Evaluation du risque embolique par le score CHA2DS2-VASC

Dans leur étude publiée en 2010, Lip et al. analysent plusieurs algorithmes de stratification du risque embolique chez les patients porteurs d'une FA, dont le score CHADS2, et retiennent le score Birmingham 2009 issu des recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (acronyme: CHA(2)DS(2)-VASc) comme plus pertinent que le score CHADS2. En effet, ce nouveau score place moins de patients dans le groupe « risque thrombo-embolique intermédiaire » et plus de patients dans le groupe « haut risque thrombo-embolique » (tableau 3). (10, 11)

Tableau 3 : Score CHA2DS2-VASC :

Initiales	Signification	Caractéristiques cliniques	Points
С	Congestive heart faillure	Insuffisance cardiaque	1
Н	Hypertention	HTA	1
A	Age > 75 years	Age > 75 ans	2
A	Age >65 years	Age >65 ans	1
D	Diabete Mellitus	Diabète sucré	1
S	Stroke	AVC ou AIT	2
S	Sex (female gender)	Sexe féminin	1
Vasc	Vascular disease	Maladie vasculaire	1

Tableau 4 : Risque d'infarctus cérébral en fonction du score CHA2DS2VASC (12):

Score CHA2DS2-VASC	<b>Proportion de patients</b>	Taux d'AVC ajusté (%/an)
	(%)	(IC95%)
0	8	0.8 (0.6-1.0)
1	12	2.0 (1.7-2.4)
2	18	3.7 (3.3-4.1)
3	23	5.9 (5.5-6.3)
4	19	9.3 (8.7-9.9)
5	12	15.3 (14.3-16.2)
6	6	19.7 (18.2-21.4)
7	2	21.5 (18.7-24.6)
8	0.4	22.4 (16.3-30.8)
9	0.1	23.6 (10.6-52.6)

# B- Prévention thrombo-embolique de la FA par traitement anticoagulant

# 1-Traitement antiagrégant plaquettaire ou traitement anticoagulant ?

L'utilisation de l'aspirine seule ou de l'association aspirine + clopidogrel a une efficacité limitée. Ces traitements antiagrégants plaquettaires utilisés seuls ou en association n'ont en effet pas démontré d'efficacité suffisante pour prévenir le risque embolique pour la plupart des patients en FA (13). De plus leur prescription comporte un risque hémorragique à ne pas négliger, en particulier chez les sujets âgés.

L'association clopidogrel+aspirine est moins efficace et plus dangereuse que l'utilisation des anticoagulants. Par rapport à l'utilisation de l'aspirine seule, elle ne peut s'envisager que pour

les patients ne souhaitant pas prendre de traitement anticoagulant, et sous réserve que leur risque hémorragique soit faible. A titre d'exemple, dans l'étude ACTIVE étudiant l'efficacité du clopidogrel associé à l'aspirine par rapport à un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine seul chez les patients en fibrillation auriculaire, le risque d'hémorragie majeure à 1 an était significativement plus important dans le groupe recevant de l'aspirine et du clopidogrel par rapport au groupe recevant seulement de l'aspirine (RR=1.57) pour un bénéfice moindre concernant le risque d'infarctus cérébral à un an (RR=0.72). (14, 15)

L'utilisation du traitement antiagrégant plaquettaire était autrefois réservé aux patients ayant un score CHADS2=1 mais depuis les dernières recommandations sur la prise en charge de la FA, la place laissée aux antiagrégants plaquettaires dans le traitement anti-thrombotique de la FA est devenue très limitée. (13)

Lorsque le risque thromboembolique est considéré comme quasiment nul, il est préférable de ne pas donner de traitement anti-thrombotique plutôt que de prescrire de l'aspirine.

# 2-Recommandations pour l'anticoagulation au long cours

L'intérêt du traitement anticoagulant oral pour réduite le risque de survenus d'infarctus cérébral en cas de FA est largement démontré (16). Dans l'étude ATRIA (AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation) menée sur une cohorte de 66000 patients, le taux annuel d'événements thromboemboliques est réduit d'environ 45% dans le groupe avec AVK (1,25%) en comparaison avec le groupe sans AVK (2.29%). (17)

Les recommandations sur l'anticoagulation chez les patients en fibrillation auriculaire sont régulièrement mises à jour et l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux a nécessité une révision récente de ces recommandations ; les dernières en date étant les recommandations ESC 2012. (13, Tableau 5)

Selon ces recommandations ESC 2012, tous les patients ayant une FA doivent être anticoagulés, à l'exclusion des patients de moins de 65 ans (quel que soit leur sexe) ayant une FA isolée. (recommandation de classe I, niveau de preuve A). Cela peut être fait soit avec les

AVK, soit avec le dabigatran, médicament antithrombine, ou bien encore avec le rivaroxaban ou l'apixaban, anti-Xa. A côté de cette recommandation de classe I niveau de preuve A figure également une recommandation de classe IIa niveau de preuve A, qui fait préférer les nouveaux anticoagulants aux antivitamines K sur l'argument d'une efficacité au moins identique, voire supérieure dans certains cas, et en tout cas une diminution du nombre d'hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine. Il est cependant précisé qu'étant donné le caractère nouveau de ces médicaments, ils doivent être strictement prescrits dans le cadre de leurs indications et contre-indications et nécessitent une attention toute particulière dans le suivi des patients. L'algorithme qui s'y attache précise clairement que les FA valvulaires relèvent des antivitamines K et non pas de ces nouveaux anticoagulants.

Un certain nombre d'autres points plus spécifiques doivent être notés dans ces recommandations comme nouveautés par rapport aux recommandations ESC de 2010 :

- le dabigatran est en recommandation de classe I niveau de preuve B pour ce qui concerne la possibilité d'effectuer une cardioversion avec ce médicament ;
- le seul critère du sexe féminin ne fait plus partie des facteurs de risque, sachant qu'il était clair que le sur-risque s'appliquait surtout aux femmes âgées et que le caractère indépendant de cet élément n'apparaissait pas évident ;
- il existe dans les recommandations un algorithme de propositions de conduites à tenir devant un saignement avec les nouveaux anticoagulants ;
- -enfin figure dans ces recommandations en classe IIb niveau de preuve B la possibilité d'implanter un dispositif d'occlusion de l'auricule gauche chez les patients à risque d'accident vasculaire cérébral élevé ayant également une contre-indication à un traitement anticoagulant oral à long terme.

# Prévention des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire

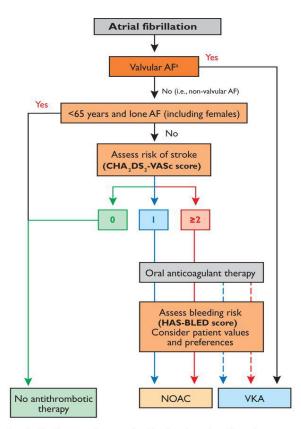
#### 1-Recommandations générales

Recommandations	Niveau	Grade
Le traitement antithrombotique est recommandé pour tous les patients en FA, à l'exception de ceux (hommes et femmes) qui sont à faible risque (âge <65 ans et FA isolée), ou avec des contre-indications.	I	A
Le choix du traitement anti thrombotique doit être basé sur les risques absolus d'AVC / complications thromboemboliques et saignements ainsi que sur le bénéfice clinique net pour un patient donné.	I	A
Le score CHA2DS2-VASC est recommandé comme un moyen d'évaluer le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire.	I	A
Chez les patients ayant un score CHA2DS2-VASC de 0 (c.à.d, âge <65 ans avec FA isolée) sans aucun facteur de risque, aucun traitement AT n'est recommandé.	I	В
Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC ≥ 2, un traitement AC oral par :  - un AVK (INR 2-3) ; ou  - un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou  - un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban)  est recommandé, sauf si contre-indications.	I	A
Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC = 1, un traitement AC oral par : - un AVK (INR 2-3) ; ou - un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou - un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban) doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.	Ha	A
Chez les femmes âgées de <65 ans ayant une FA isolée (mais qui ont toujours un score CHA2DS2-VASC de 1 en raison de leur sexe) aucun traitement anti thrombotique ne doit être envisagé.	Ha	В
Lorsque les patients refusent tout AC oral, un traitement associant l'aspirine 75-100 mg et clopidogrel 75 mg par jour est à envisager (quand le risque de saignement est faible) ou, moins efficacement, l'aspirine à 75-325 mg par jour.	Ha	В

Figure 7:

2012 focused update ESC

(13)



Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or—less effectively—aspirin only, should be considered in patients who refuse any OAC, or cannot tolerate anticoagulants for reasons unrelated to bleeding. If there are contraindications to OAC or antiplatelet therapy, left atrial appendage occlusion, closure or excision may be considered.

Colour:  $CHA_2DS_2$ -VASc; green = 0, blue = 1, red  $\geq$ 2.

Line: solid = best option; dashed = alternative option.

AF = atrial fibrillation; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = see text; HAS-BLED = see text;

NOAC = novel oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant;

VKA = vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>Includes rheumatic valvular disease and prosthetic valves.

Actuellement, les anticoagulants oraux sont recommandés pour la majorité des patients en fibrillation auriculaire, même lorsque leur risque thrombotique est faible, du moment qu'il est non nul. En pratique, cela correspond à un score CHADS2 ou CHA2DS2-VASC supérieur ou égal à 1 ; le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique étant supérieur ou égal à 1% par an (Figure 7).

Un niveau élevé de risque hémorragique - par exemple quand le score HAS-BLED (tableaux 6 et 7) (18) est supérieur ou égal à 3 - ne contre-indique pas la mise en place et le maintien d'un traitement anticoagulant oral mais implique une surveillance extrêmement rapprochée d'un tel traitement.

#### Tableau 7 : Score HAS-BLED

Initiales	Caractéristiques cliniques	Points
Н	Hypertension	1
A	Abnormal renal and/or liver function	1 ou 2
S	Stroke	1
В	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
Е	Elderly (âge > 65ans)	1
D	Drugs (AAP, AINS) and/or alcohol	1 ou 2

Tableau 8 : Risque de saignement majeur sur 1 an chez des patients en FA

Score HAS-BLED	Saignement pour 100 patients-année
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5
6	0.0
7	-
8	-
9	-

Selon le Euro Heart survey de l'European Society of Cardiology, les patients ayant un score HAS-BLED compris entre 0 et 2 ont un faible risque hémorragique alors que les patients ayant un score HS-BLED supérieur ou égal à 3 ont un fort risque hémorragique. (19)

Les patients qui ont simultanément un risque thromboembolique et hémorragique élevé, situation fréquente dans la mesure les scores CHA2DS2-VASC et HAS-BLED ont plusieurs

items en commun constitue le groupe de patients en fibrillation auriculaire qui ont le plus de bénéfice à être traités par anticoagulants oraux.

Enfin, l'arrivée récente des nouveaux anticoagulants oraux sur le marché français doit permettre de faciliter la mise en œuvre du traitement anticoagulant.

# 3-Les Anti-vitamines K (AVK)

Le traitement de choix pour prévenir le risque thromboembolique chez la plupart des patients en fibrillation auriculaire est l'anticoagulation orale par anti-vitamine K (AVK). En France, l'AVK le plus fréquemment prescrit dans le cadre de la prévention des évènements thromboemboliques associés à une fibrillation auriculaire est la Fluindione (PREVISCAN®). Ce traitement a fait la preuve de son efficacité au travers de plusieurs études cliniques d'envergure. Il permet de réduire le risque d'AVC d'environ 60%, alors que l'aspirine seule ne réduit ce risque que de 20%. (20)

Comme leur nom l'indique, les anti-vitamines K interagissent avec les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants en les inhibant.

Ils sont constitués par :

-la warfarine (Coumadine®)

-le fluindione (*Préviscan*®)

-l'acécoumarol (Sintrom®)

L'INR cible recommandé dans le cas de la fibrillation auriculaire est compris entre 2 et 3.

Malheureusement, les AVK présentent des risques de complications majeures, en particulier hémorragiques :

- les surdosages asymptomatiques : c'est une situation fréquente (15 à 30 % des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de l'effet anticoagulant apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique

- la survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage : d'après une enquête réalisée en 1998 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques sous AVK arrivent au premier rang des accidents iatrogènes, avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux
- la prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif : le risque hémorragique varie suivant le type de procédure et le terrain

Environ 600 000 patients sont traités par un AVK en France chaque année (environ 1 % de la population). Les complications iatrogènes du traitement par AVK représentent d'après les données de l'étude EMIR (21):

- 8 % des hospitalisations pour hémorragies cérébrales en neurochirurgie,
- 17 000 hospitalisations par an, 4 000 décès par an en France.

Ils ont également de nombreux autres inconvénients, notamment par rapport aux NACO:

- -fenêtre thérapeutique étroite
- -monitoring mensuel de l'INR en cas de traitement équilibré, plus fréquent en cas de déséquilibre de l'INR
- -interactions alimentaires (...)
- -interactions médicamenteuses

De ce fait, moins de la moitié des patients devant recevoir un traitement anticoagulant sont effectivement traités par AVK. (22)

# 4- Les Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

L'arrivée très récente des NACO avec leur efficacité, leur simplicité d'utilisation et leur meilleure sécurité d'emploi a révolutionné la prise en charge médicamenteuse de la FA.

Les NACO sont indiqués en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

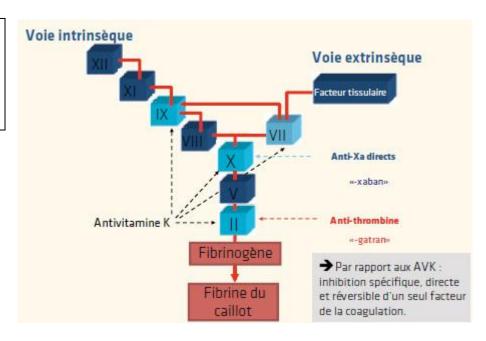
Ils inhibent spécifiquement un facteur de la coagulation (figure 8) et sont représentés par :

- -le dabigatran (*Pradaxa*®) : inhibiteur direct de la thrombine
- -le rivaroxaban (Xarelto®) : inhibiteur du facteur Xa
- -l'apixaban (Eliquis®) : inhibiteur du facteur Xa
- -l'edoxaban : inhibiteur du facteur Xa (non encore commercialisé en France)

Figure 8 :

Mode d'action des

NACO



Les NACO ont été comparés contre placebo dans plusieurs grands essais randomisés dont voici quelques exemples (tableau 8):

- -RE-SONATE: dabigatran versus placebo (23)
- -AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo (24)
- -EINSTEIN-extension: rivaroxaban versus placebo (25)

Ces NACO ont également été comparés aux AVK dans plusieurs grands essais randomisés dont voici quelques exemples:

- -RE-LY: comparaison de l'efficacité des AVK et du dabigatran aux doses de 150 et 110mg montrant une supériorité du dabigatran 150mg et une non infériorité du dabigatran 110mg (26)
- -ROCKET-AF: comparaison de l'efficacité des AVK et du rivaroxaban à la dose de 20mg montrant une non infériorité du rivaroxaban (27)
- -ARISTOTLE : comparaison de l'efficacité des AVK et de l'apixaban à la dose de 5mg montrant une supériorité de l'apixaban (28)
- -RE-MEDY: comparaison de l'efficacité des AVK et du dabigatran (23)
- -ENGAGE AF-TIMI 48 : comparaison de l'efficacité des AVK et de l'edoxaban à la dose de 30 et 60mg/j (29)

Tableau 8 : Résumé des études comparatives NACO/AVK

Etude	RELY (NEJM	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-
	2009)	(NEJM 2011)	(NEJM 2011)	TIMI 48 (NEJM
				2013)
Nombre de	18113	14264	18201	21105
patients				
Recrutement	951 centres, 44	1178 centres, 45	1034centres, 39	1393 centres, 46
	pays, 2005-2007	pays	pays, 2006-2010	pays, 2008-2010
Produit	Dabigatran 110 et	Rivaroxaban	Apixaban 5mgx2 vs	Edoxaban 30 et
	150mg x2 vs	20mgx1 vs	Warfarine	60mgx1 vs
	Warfarine	Warfarine		Warfarine
Design	Non-infériorité	Non-infériorité	Non-infériorité	Non-infériorité
Durée de suivi	2 ans	18 mois	2 ans	2.8 ans
Âge moyen	71,4 ans	73 ans	70 ans	72 ans
FA paroxystique	36%	17%	15%	25%

L'hypothèse initiale de non infériorité des NACO par rapport aux AVK a été confirmée pour le critère principal d'efficacité (AVC + embolie systémique) avec les trois principaux NACO, dans la méta-analyse de Baker et al. parue en 2012 (étudiant le dapigatran, le rivaroxaban, l'apixaban mais pas l'edoxaban non encore commercialisé), et l'apixaban a même montré une supériorité aux AVK en analyse statistique secondaire. Les risques ont été bien évalués dans les différentes études comparatives entre AVK et NACO, avec un taux annuel de complications hémorragiques graves entre 3,1 et 3,4 % pour les AVK et un risque comparable pour le rivaroxaban (3,6 %) et le dabigatran forte dose (3,1 %), et inférieur pour le dabigatran faible dose (2,7 %) et l'apixaban (2,1 %). (30)

Contrairement aux AVK, la durée d'action des NACO est plus courte, de l'ordre des 24 heures.

L'administration de ces NACO se fait en deux prises par jours pour le dabigatran et l'apixaban ou en une prise par jour pour le rivaroxaban; ce qui est un avantage en faveur du rivaroxaban car la monoprise quotidienne favorise l'observance du traitement.

Un des avantages majeur des NACO consiste en l'absence de monitoring biologique de routine de l'efficacité de ces traitements, ce qui favorise le confort du patient au quotidien.

Néanmoins, en milieu hospitalier et notamment en cas d'hémorragie grave sous NACO ou lors d'une indication de thrombolyse IV par exemple, leur efficacité peut être mesurée en dosant l'activité spécifique de chaque NACO (activité anti-IIa pour le dabigatran ou activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban). La mesure du TP et du TCA sont d'autres paramètres biologiques non spécifiques reflétant leur efficacité.

Il est cependant nécessaire de rappeler qu'il n'existe à ce jour pas d'antagonisation spécifique du traitement par NACO ni de recommandations claires quand à la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse chez un patient traité par NACO.

Du fait du peu de recul vis-à-vis de leur utilisation, celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 30ml/min/1.73m2 (MDRD ou Cockcroft). La fonction rénale doit donc être régulièrement contrôlée au cours d'un traitement par NACO.

Concernant le risque hémorragique sous anticoagulants oraux, il semble être plus faible lors de l'emploi des NACO que de l'emploi des AVK. En effet, le risque d'hémorragie majeure est plus faible (dabigatran110mg, apixaban) ou non différent (dabigatran 150mg, rivaroxaban) avec les NACO qu'avec les AVK. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale paraît un peu plus élevé sous NACO que sous AVK. Le risque d'hémorragie intracrânienne est quant-à lui diminué de 50 à 60% avec les NACO par rapport aux AVK. Le rapport bénéfice risque semble donc favorable aux NACO par rapport aux AVK.

Par ailleurs, la facilité d'utilisation des NACO (dose fixe, absence de contrôle biologique) est un autre atout de ces produits favorisant l'adhésion des patients au traitement anticoagulant ainsi que leur prise en charge sous anticoagulant.

Le principal défaut des NACO par rapport aux AVK est économique. En effet le traitement par NACO est plus onéreux que celui par AVK.

Malgré tout, les estimations des études coût/efficacité actuellement disponibles tendent à atténuer cet inconvénient et lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire, les sociétés scientifiques favorisent la prescription des NACO du fait de leur plus grande simplicité d'utilisation, de leur efficacité anticoagulante au moins équivalente voire supérieure à celle des AVK et d'un risque d'hémorragie intracrânienne plus bas. (30)

Enfin, il est important de rappeler que, les NACO ayant été récemment mis sur le marché (dabigatran en premier, apixaban en dernier, edoxaban non encore commercialisé), nous disposons de peu de recul sur l'efficacité de ces médicaments et surtout sur leur effets secondaires. La méta-analyse de Baker et al. compare également l'efficacité des différents NACO entre eux. Le dabigatran (à la dose de 150mgx2/j) semblerait avoir une meilleure efficacité sur le plan de la prévention secondaire des AVC et des embolies systémiques par rapport au rivaroxaban alors que concernant leur sécurité d'emploi, l'apixaban diminuerait le risque d'hémorragies majeures et gastro-intestinales par rapport à dabigatran et au rivaroxaban. Cependant, des essais cliniques comparant les différents NACO entre eux sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Tableau 9 : Comparaison de l'efficacité et des effets secondaires des anticoagulants oraux. Différence absolue d'évênements pour 1000 patients traités (95%IC. (30)

Evénement	NACO vs	Apixaban vs	Dabigatran vs	Apixaban vs
	Warfarine	Dabigatran	Rivaroxaban	Rivaroxaban
AVC ou embolie	-7(-11 à -3)	-5(-12 à -3)	-6(-14 à 3)	-1(-9à7)
systémique				
AVC ischémique	-3(-6 à -1)	4(-3 à 10)	-9(-16 à -1)	-5(-11 à 2)
Embolie systémique	0(-2 à 1)	?	?	2(0 à 4)
AVC de tous types	-7(-11 à -3)	5(-2 à 12)	-5(-13 à 2)	-1(-8 à 7)
Décès	-7(-12 à -2)	1(-11 à 13)	-3(-14 à 8)	-2(-11 à 8)
Hémorragie majeure	-6(-18 à -6)	-11(-21 à 0)	-6(-14 à 3)	-16(-26 à -7)
AVC hémorragique	-4(-6 à -12)	1(-2 à 5)	-3(-6 à 1)	-1(-5 à 2)
Hémorragie digestive	6(-5 à 17)	-12(-18 à -5)	0(-8 à 8)	-11(-18 à -5)

# 5-AVK ou NACO?



Comme nous l'avons vu plus haut, l'efficacité du traitement par NACO ainsi que sa simplicité d'utilisation conduisent de nos jours à favoriser l'instauration d'un traitement par NACO plutôt que par AVK chez les patients en fibrillation auriculaire.

Cependant, dans certaines situations, le traitement par AVK reste privilégié.

Les AVK de demi-vie longue ont des indications préférentielles chez les patients en fibrillation auriculaire dans les cas suivants :

-association à une valvulopathie rhumatismale

-association à une prothèse valvulaire, mécanique en particulier (31)

-insuffisance rénale avec DFG<30ml/min/1.73m2

-oublis fréquents de prise de traitement

-patients avec INR bien équilibré sous AVK et supportant bien les contraintes du traitement

Pour les patients ayant un INR stable sous AVK, l'HAS ne recommande pas de changer le traitement anticoagulant en faveur des NACO. En effet, l'efficacité des NACO est similaire à celle des AVK si l'INR est à l'objectif lors de plus de 70% des contrôles pour un coût global moindre de traitement. (32)

Dans le cas particulier des patients coronariens, il est actuellement non recommandé d'associer un traitement par NACO à un traitement antiplaquettaire afin de limiter le risque hémorragique.

Dans le tableau 10 ci-dessous, voici quelques arguments en faveur ou contre l'instauration d'un traitement par NACO.

Tableau 10: Arguments en faveur ou en défaveur des NACO versus AVK. (33)

	POUR	CONTRE (ou remarque)
Confort	Effet pharmacodynamique	Différence possible entre hommes et femmes pour le
d'utilisation	prévisible.	dabigatran
	Pas d'adaptation nécessaire de dose	Dose moindre nécessaire si insuffisance rénale (surtout
	en cours de traitement. ? (à	pour le dabigatran).
	confirmer ?)	La sévérité de l'insuffisance rénale peut varier en cours
		de traitement.
		Pas d'ajustement de dose nécessaire en cas
		d'insuffisance rénale.
	Pas de monitoring INR nécessaire.	Pas de surveillance possible des interactions
		médicamenteuses via l'INR.
		Pas de surveillance biologique possible de
		l'observance.
		Pas de contrôle possible de l'inhibation de la
		coagulation en urgence (chirurgie, hémorragie vitale).
	Prise 1x/j pour le rivaroxaban.	Prise 2x/j pour dabigatran et apixaban.
	Temps de ½ vie : rivaroraban 7-	Risque thromboembolique en cas de non observance
	11h, dabigatran 12-17h, apixaban	stricte : non évalué.
	12h.	Y
	Pas d'interaction avec la	Interactions médicamenteuses non détectables par un
	nourriture.	test INR.
	Moins d'interactions médicamenteuses.	Risque hémorragique potentiel en cas d'utilisation
<b>Efficacité</b>	Supériorité pour dabigatran 150 et	concomitante d'autres antithrombotiques : peu évalué.  Non infériorité dabigatran 110mg et rivaroxaban.
Efficacite	apixaban.	Non interiorne dabigatran i fonig et rivaroxaban.
Sécurité	Moins d'hémorragies majeurs sous	PAS d'antidote évalué dans la pratique.
Securite	dabigatran 110mg et sous	Autant d'hémorragie sévères sous rivaroxaban et sous
	apixaban .	dabigatran 150mg; plus d'hémorragies digestives sous
	Moins d'hémorragies	rivaroxaban et dabigatran 150mg.
	intracrâniennes sous dabigatran,	Dabigatran: risque hémorragique augmenté si
	rivaroxaban et apixaban.	insuffisance rénale, petit poids, ouverture des gélules,
	1	âge > 65 ans; sous 150mg; risque d'infarctus du
		myocarde peut-être augmenté.
Coût		NACO: coût médicamenteux beaucoup plus élevé.
		Comparaison de coût médicament+ monotoring dépend
		du contrôle obtenu sous warfarine et des modalités de
		contrôle.

# 6- La sous-utilisation des traitements anticoagulants chez les patients en FA en pratique médicale courante

Malgré le bénéfice démontré sur la morbi-mortalité de l'anticoagulation curative par AVK chez les patients en FA, une grande partie des patients en FA sont non ou mal anticoagulés comme le montre un registre canadien étudiant des patients en FA à haut risque thromboembolique,n'ayant pas de contre-indication aux AVK et hospitalisés en UNV de 2003 à 2007. En effet, parmi les patients porteurs de FA et n'ayant pas d'antécédent d'AVC ou d'AIT, 29% ne reçoivent aucun antithrombotiques, 29% reçoivent une simple antiagrégation plaquettaire, 2% recoivent une double antiaggrégation plaquettaire, 29% ont un traitement par AVK avec un INR en zone infra-thérapeutique et 10% sont correctement anticoagulés. Par ailleurs, chez les patients ayant un antécédent d'AIC ou d'AIT, 15% ne reçoivent aucun antithrombotiques, 25% reçoivent une simple antiagrégation plaquettaire, 3% recoivent une double antiaggrégation plaquettaire, 39% ont un traitement par AVK avec un INR en zone infra-thérapeutique et 18% seulement sont correctement anticoagulés. (22)

Les dernières recommandations sur la prise en charge de la FA insistent donc sur le fait que la prescription d'un traitement anticoagulant en cas de FA devrait être beaucoup plus large qu'elle ne l'est actuellement.

Néanmoins, ce faible taux d'adhérence aux recommandations peut s'expliquer par de multiples explications :

-marge thérapeutique étroite des AVK (risque de récidive ischémique en cas d'INR en dessous de la cible thérapeutique ; risque d'hémorragie systémique grave en cas d'INR audessus de la cible thérapeutique)

-suivi biologique contraignant (mesure régulière de l'INR)

-régime alimentaire spécifique

-multiples interactions médicamenteuses

-comorbidités du patient augmentant le risque d'hémorragie grave sous traitement anticoagulant curatif (troubles de l'hémostase, démence, épilepsie, risque de chute...)

-refus de la part du patient

-arrêt du traitement anticoagulant après un épisode hémorragique

De manière générale, l'arrêt d'un traitement anticoagulant chez les patients en FA ayant un antécédent d'AIC devrait toujours faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire impliquant le médecin traitant du patient, son cardiologue ainsi que son neurologue.

# 7-Limites du traitement anticoagulant oral

Elles sont liées principalement aux risques hémorragiques dont les saignements intracrâniens sont les complications les plus redoutées.

Dans l'étude ATRIA, leur taux annuel est évalué à 0,57 % dans le groupe AVK.

Les recommandations européennes, conscientes que le rapport bénéfice—risque du traitement anticoagulant oral n'est pas identique pour tous les patients, soulignent que l'élargissement des indications du traitement anticoagulant oral ne se conçoit qu'en évaluant parallèlement le risque iatrogène potentiel.

Le score de risque, appelé HAS-BLED, détaillé ci-dessus (tableau 6), est proposé dans ce sens avec une stratification en patients à faible risque (score ≤ 2) ou à haut risque (score≥3) de saignements majeurs. Les facteurs de risques de saignement systémique sous traitement anticoagulant oral se dégageant de ce score sont : Age>65 ans, HTA, insuffisance rénale (DFG<30ml/min), dysfonction hépatique (cirrhose, insuffisance hépatocellulaire), consommation de toxiques (drogues, alcool), antécédents d'AVC ischémique, antécédents d'hémorragie sous traitement anticoagulant, prise concomitante de traitements antiagrégants plaquettaires ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, INR instables sous AVK. D'autres facteurs de risque hémorragique ne sont pas intégrés dans ce score comme, entre autres, l'existence d'une thrombopénie, d'une thrombopathie, d'une coagulopathie avec un TP<60%,

d'une anémie (Hb<10g/dL et/ou Ht<30%), prédisposition génétique (variant CYP2C9), d'une néoplasie évolutive ou d'un risque de chute.

Un score HAS-BLED élevé ne correspond pas forcément à une contre-indication définitive à un traitement anticoagulant oral si certains facteurs de risque peuvent être corrigés.

# 8-Contre-indications au traitement anticoagulant oral

# a- Contre-indications d'ordre général au traitement anticoagulant oral

Voici les contres indications d'ordre général (hors contre-indications d'ordre neurologique) aux traitements anticoagulants oraux :

- -allergie au produit
- -association à certains médicaments (antibiotiques, antimycotiques, anti-inflammatoires...)
- -allaitement (sauf pour la warfarine)
- -premier trimestre de grossesse (risque tératogène)
- -dernier trimestre de grossesse (risque hémorragique à l'accouchement)
- -absence de contraception efficace chez une femme en âge de procréer (risque tératogène)
- -mauvaise observance attendue du patient
- -comorbidités du patient à risque hémorragique :
  - \* trouble de la coagulation congénital ou acquis
  - \* thrombopathie sévère
  - \* thrombopénie sévère

-situations à risque hémorragique accru :

\* chirurgie avec risque hémorragique

\* traumatisme grave

\* ulcère gastroduodénal non contrôlé

-endocardite infectieuse sauf en cas de valve cardiaque mécanique

-pour les NACO : insuffisance rénale avec DFG<30ml/min/1.73m2

# b- Contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant oral

Voici les contre-indications d'ordres neurologiques temporaires ou définitives aux traitements anticoagulants oraux que nous avons retenues :

-AVC ischémique étendu récent même si d'origine cardio-embolique (risque de remaniement hémorragique)

-traumatisme crânien récent

-un antécédent ou une hémorragie intracérébrale récente sous anticoagulants

-un infarctus cérébral avec remaniement hémorragique sévère

-un hématome sous-dural post-traumatique sous anticoagulants

-une angiopathie amyloïde probable

-des séquelles hémorragiques multiples sans étiologie identifiée

-une épilepsie avec chutes multiples

-une pathologie démentielle avec chutes multiples

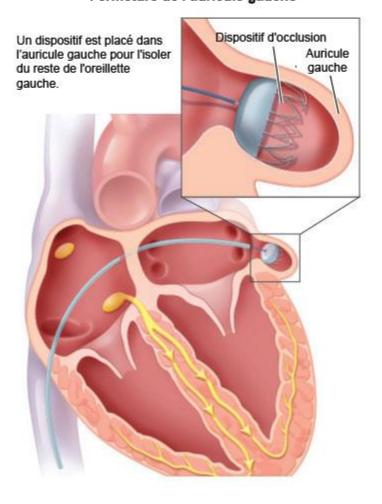
-une pathologie démentielle ou psychiatrique rendant impossible la gestion d'un traitement anticoagulant oral.

# C- Prévention thrombo-embolique de la FA par fermeture de l'auricule gauche

Figure 9:

Principe de fermeture de l'auricule gauche

#### Fermeture de l'auricule gauche



### 1- Contexte

Comme nous l'avons vu plus haut, la majorité des thrombi intracardiaques se formant par stase sanguine excessive chez les patients en fibrillation auriculaire se forment dans l'auricule gauche.

Bien que les anticoagulants soient le traitement de choix en prévention d'un événement thromboembolique grave en cas de fibrillation auriculaire, ils ne peuvent être proposés à l'ensemble des patients qui devraient en bénéficier selon les critères de CHADS score.

Les patients à haut risque hémorragique ou présentant des contre-indications aux anticoagulants sont exposés soit à un risque élevé d'AVC dont les conséquences sont dévastatrices dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, soit à des complications hémorragiques majeures dont l'issue est souvent fatale.

Suite à cette impasse thérapeutique, un concept original est né : l'occlusion de l'auricule gauche chez les patients en fibrillation auriculaire afin de combattre à sa source, la formation des thrombi intracardiaques et réduire le risque d'emboles systémiques notamment à destination des vaisseaux intracérébraux dans le cas qui nous concerne.

# 4-Embryologie de l'auricule gauche

Au début de la quatrième semaine de gestation, l'oreillette primitive du cœur émet un bourgeon de veine pulmonaire. Cette veine se partage rapidement en branches pulmonaires droite et gauche, lesquelles se bifurquent à leur tour pour former un total de quatre veines pulmonaires. Celles-ci se portent en direction des poumons où elles s'anastomosent avec les veines nées dans le mésoderme qui envahit les bourgeons des bronches. Toutefois, au cours de la cinquième semaine de gestation, un processus d'intussusception (introduction dans un corps organisé de matières nutritives qu'il absorbe et s'assimile) incorpore le tronc et les deux premières branches du système veineux pulmonaire dans la paroi postérieure du segment gauche de l'oreillette primitive où elles constituent la portion lisse de la paroi de l'oreillette gauche définitive. Le segment gauche, trabéculé, de l'oreillette primitive est déplacé ventralement et à gauche pour devenir ainsi <u>l'auricule gauche</u>, vestigiale. A la suite de ce processus d'intussusception, le système veineux pulmonaire s'ouvre dans l'oreillette gauche, initialement, par une large ouverture unique, puis, par deux orifices transitoires, et, enfin, par les quatre embouchures des veines pulmonaires définitives. (34)

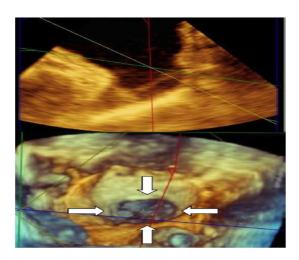
# 5-Anatomie définitive de l'auricule gauche

L'auricule gauche qui dérive donc de la paroi gauche de l'oreillette primitive est caractérisé par une morphologie très variable en forme et en taille. Les structures les plus proches sont la

veine pulmonaire supérieure gauche, l'artère circonflexe et le ventricule gauche sur lequel l'extrémité de l'auricule gauche repose séparée par la cavité péricardique. Son orifice est généralement ovalaire. (figure 11) (35)

Figure 10:

Image
échographique
transoesophagienne
3-D d'orifice
auriculaire gauche
(flèches)



Cet orifice est suivi d'une forme cylindrique, appelée nuque ou col qui est connecté au corps de l'auricule gauche formé d'un ou de plusieurs lobes. (figure 12)

Figure 11 :

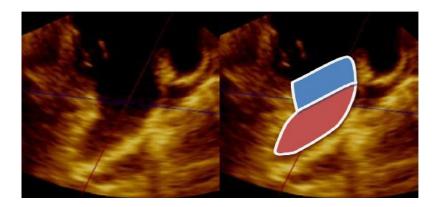
Représentation

schématique en ETO du

col (bleu) et du corps

(rouge) de l'auricule

gauche



Le plus grand diamètre de l'orifice, 30 mm en moyenne, varie de 10 à 53 mm dans les séries échographiques et anatomiques. Les mesures échographiques peuvent majorer la taille de l'orifice en l'absence d'élément anatomique délimitant nettement les parois de l'oreillette gauche et de l'auricule gauche.

Le corps de ce dernier a un aspect distal trabéculé caractéristique associant des zones musculaires identiques au myocarde et des zones déficientes en cellules musculaires. Il en

résulte une variation importante de l'épaisseur pariétale de l'auricule gauche avec parfois une paroi très mince entre 0,5 et 1,5 millimètre.

L'angle entre le cou et le corps de l'auricule gauche a une valeur entre 100 et 180° délimitant deux types anatomiques principaux soit en forme de doigt (angle proche de 100°), soit en forme de moignon (angle proche de 180°).

La profondeur de l'auricule gauche comprise entre l'orifice et l'extrémité du corps, en moyenne de 40 millimètres, varie de 23 à 62 millimètres.

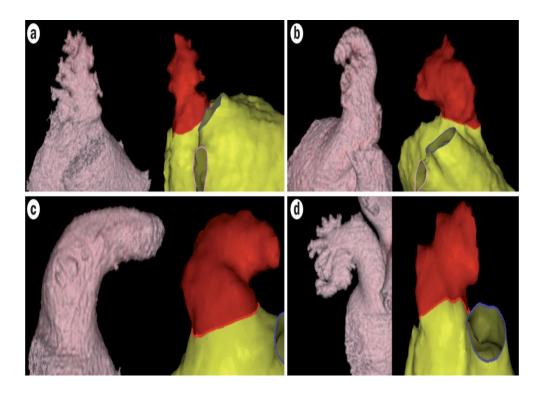
L'apex de l'auricule gauche est plus contractile que son orifice.

Par ailleurs, la morphologie et la taille de l'auricule gauche sont très variables d'un patient à l'autre et sont influencées par la présence de pathologies annexes (fibrillation auriculaire, hypertension auriculaire). En effet, les dimensions de l'auricule gauche dépendent de la persistance ou non d'une contractilité systolique et de l'état de la volémie.

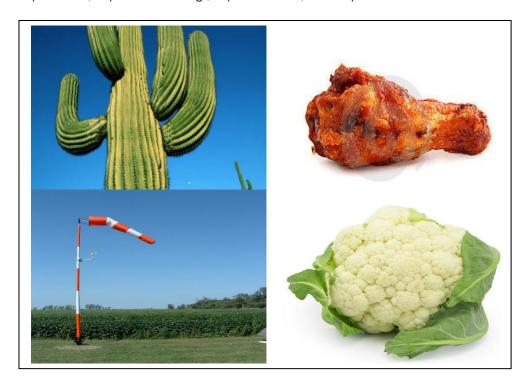
Enfin, l'analyse par échographie transoesophagienne (ETO) 3-D peut montrer jusqu'à quatre lobes mais dans la moitié des cas il existe deux lobes. (36, 37).

Les 4 aspects morphologiques principaux de l'auricule gauche sont représentés sur la figure ci-dessous : « cactus », « chicken wing » (aile de poulet), « windsock » (manche à air) et « cauliflower » (choux-fleur). Il semblerait que le morphotype « chicken wing » soit le moins à risque de complications ischémique alors que le morphotype « cauliflower » soit le plus à risque d'évênements thromboemboliques. (38)

Figure 12 : Les 4 principaux morphotypes de l'auricule gauche (39)



 $\boldsymbol{a}$  | 'cactus',  $\boldsymbol{b}$  | 'chicken wing',  $\boldsymbol{c}$  | 'windsock', and  $\boldsymbol{d}$  | 'cauliflower'



# 6-Imagerie de l'auricule gauche

#### a- ETO

Figure 13 : Recommandations pour l'acquisition des paramètres échographiques et visualisation ETO de l'auricule gauche (20) :

FEVG: simpson biplan

Diamètre télé diastolique VG: TM ou bidimensionnel parasternal grand axe

Surface OG: apicale 4 cavités

Surface max AG : surface maximale mesurée en ETO quelque soit l'incidence

Vitesses intra-AG: en Doppler pulsé (remplissage et vidange)

Contraste spontané intra auriculaire et grade (I=visible que si augmentation du gain, II=visible sans augmentation du gain mais peu dense, III=dense/pré thrombotique mais sans thrombus)

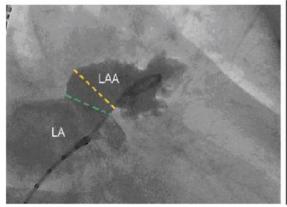
Présence de lobe : formation diverticulaire partant de l'auricule (nombre et dire si il(s) est en regard de la zone d'insertion de la prothèse)

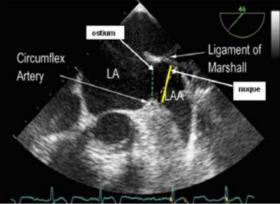
Perméabilité VPSG avant et après pose : Doppler pulsé à l'orifice de la VPSG (recherche d'une accélération du flux ou occlusion par débord de la prothèse)

Diamètre max ostium et de la nuque en ETO quelque soit l'incidence : cf schéma

Diamètre ostium et nuque (1cm derrière Cx) incidence sur Cx, incidence vers 50-70° en ETO : cf schéma

Diamètre ostium et nuque (1cm derrière Cx) incidence sur Cx après opacification : idem précédent mais après opacification KT (AG souvent plus dilaté)

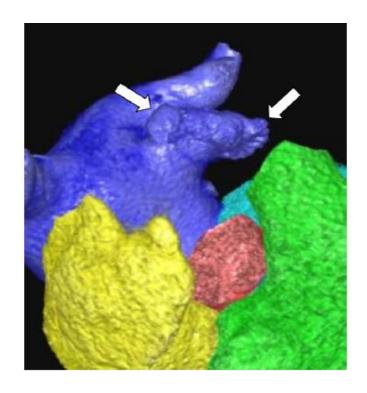




# b- Scanner cardiaque

Le scanner cardiaque est considéré comme un examen intéressant et complémentaire de l'ETO pour analyser le contenu et la forme de l'auricule gauche (Figure 15).

Figure 14: Scanner cardiaque avec reconstruction volumétrique 3-D visualisant un auricule gauche avec 2 lobes.



# c- IRM cardiaque

Figure 15:

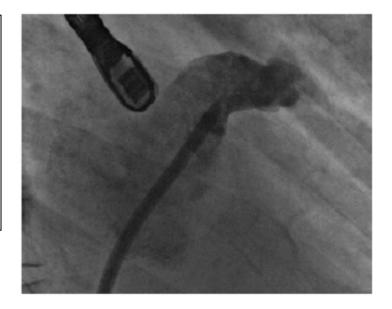
Thrombus auriculaire gauche en IRM cardiaque



### d- Angiographie

Figure 16:

Image angiographique (incidence oblique antérieure droite 30° et crâniale 10°) de l'auricule gauche :



# 7-La naissance du concept d'occlusion de l'auricule gauche

La fréquence de la formation de thrombus dans l'auricule gauche des patients en fibrillation auriculaire et son rôle dans la survenue d'embolie systémique a conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle la résection ou l'oblitération de l'auricule gauche permettrait de réduire le risque d'AVC ischémique d'origine cardioembolique chez les patients en FA.

Après le travail initial de Madden en 1949, la résection chirurgicale de l'auricule gauche est maintenant recommandée pour les patients bénéficiant d'une réparation chirurgicale des valves mitrales. Cependant, la relative efficacité de la suture chirurgicale reste liée à l'obtention d'une exclusion complète de l'auricule – le taux moyen de succès de l'exclusion chirurgicale, incluant l'excision et la ligature est de 55 à 60%. (40)

Sur la base de l'expérience chirurgicale, l'occlusion de l'auricule gauche a connu par la suite un développement vers des techniques moins invasives pouvant être utilisées dans un contexte non chirurgical ; c'est le cas des procédures percutanées actuelles.

Sievert et al. ont été les premiers à faire état de leur expérience sur l'occlusion de l'auricule gauche par cathétérisme et à démontrer la faisabilité de cette technique. La procédure consiste à ponctionner la veine fémorale, à introduire un cathéter dans l'oreillette gauche par abord transseptal et à monter par le cathéter un dispositif qui sera déployé de sorte à occlure l'auricule gauche. (41)

# 8- Indications de la fermeture d'auricule gauche

#### a- Les recommandations ESC 2012

Dans la prévention des accidents thromboemboliques chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire non-valvulaire, l'acte de fermeture de l'auricule gauche, par voie transcutanée et cathétérisme transseptal, représente une alternative non pharmacologique aux anticoagulants oraux.

Conformément aux recommandations de l'European Society of Cardiology (13) et du NICE (42), sa place dans la stratégie thérapeutique se situe :

- en première intention en cas d'impossibilité d'initier un traitement anticoagulant au long cours,
- en seconde intention en cas d'échec du traitement anticoagulant (survenue d'un accident thromboembolique sous traitement anticoagulant bien conduit) ou d'accident hémorragique grave sous traitement anticoagulant bien conduit.

Tableau 11:		
Recommandations		
ESC	2012	
concernant	la	
fermeture	de	
l'auricule gauche		

# Fermeture/occlusion/excision de l'auricule gauche

Recommandations	Niveau	Grade
La fermeture interventionnelle percutanée de l'auricule gauche peut être envisagée chez les patients ayant un risque élevé d'AVC et une contre-indication à l'anticoagulation chronique.	IIb	В
L'excision chirurgicale de l'auricule gauche peut être envisagée lors d'une chirurgie à cœur ouvert.	IIb	С

#### b-Recommandations HAS 2014

Voici un extrait du texte court du rapport de l'HAS paru en juillet 2014, concernant la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche. (Annexe 1) (43)

#### Indications de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche :

« Patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc > ou = 4) avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire) »

# Non-indications et contre-indications à la fermeture percutanée de l'auricule gauche :

La fermeture transcutanée de l'AAG n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit.

Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an ne sont pas éligibles à la technique (non-indication).

Les enfants et les patients en FA valvulaire ne sont pas éligibles à cette technique (contreindication).

La procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche est contre-indiquée chez les patients ayant un thrombus intracardiaque sont contre-indiqués.

# c- Perspectives avec les nouveaux anticoagulants oraux

Comme nous l'avions dit précédemment, il convient de tenir compte de l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux pour préciser la population éligible à une exclusion percutanée de l'auricule gauche. Une plus large population va pouvoir bénéficier d'un traitement

anticoagulant oral, en particulier les patients sous AVK difficiles à équilibrer ou peu compliants au suivi biologique.

Cependant, ces nouvelles molécules ne vont pas résoudre tous les problèmes liés à un traitement anticoagulant oral.

En effet, les études sur les NACO montrent que le traitement anticoagulant oral avec une nouvelle molécule a été interrompu dans les deux ans dans environ 20 % des cas.

Les risques hémorragiques sont comparables à ceux observés avec les AVK, hormis une réduction de l'ordre de 50 % des hémorragies cérébrales. (26, 27)

# 9-Déroulement de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche

### a- Exclusion chirurgicale de l'auricule gauche

L'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche est actuellement très peu réalisée, car elle pose des difficultés techniques pouvant altérer les résultats du geste chirurgical valvulaire.

Il existe plusieurs techniques opératoires : excision de l'auricule gauche suivie de sutures, exclusion interne de l'auricule gauche avec obturation de l'orifice par sutures ou agrafes, ou exclusion externe de l'auricule gauche par ligature. Certains gestes peuvent exposer à un risque hémorragique supplémentaire et, de plus, nécessitent parfois une luxation du massif cardiaque.

L'exclusion complète de l'auricule gauche définie par une absence de flux couleur échographique entre l'auricule gauche et l'oreillette gauche n'est obtenue au mieux que dans 73 % des cas pour l'excision-suture et seulement dans 23 % des cas pour l'exclusion-suture. (44)

L'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche n'est plus citée dans les dernières recommandations européennes sur la prise en charge des valvulopathies (45). En revanche, elle est présente dans les récentes recommandations européennes sur la prise en charge de la

FA avec une recommandation de classe IIb et un niveau de preuve C pour les patients devant avoir une chirurgie cardiaque (13).

# b- Exclusion percutanée de l'auricule gauche

#### Evaluation avant procédure

Les principales étapes permettant de poser l'indication d'une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12: Evaluation avant une exclusion percutanée de l'auricule gauche chez un patient en FA (46)

Fibrillation auriculaire paroxystique, permanente ou persistante	ECG, Holter-ECG
Absence de cardiopathie valvulaire mitrale significative	ETT
Risques thromboemboliques	Score CHA2-DS2-VASc
Risques hémorragiques	Score HAS-BLED
Antécédents thromboemboliques	Oui/Non
Avis neurologique	Si antécédent thromboembolique
Autres causes potentielles d'infarctus cérébraux	Oui/Non
Antécédents hémorragiques	Oui/Non
Avis spécialistes (gastroentérologues, neurologues, urologues)	Si antécédent hémorragique
Contre-indication définitive à un traitement anticoagulant oral	Oui/Non
Traitement anticoagulant oral considéré comme à haut risque	Oui/Non
d'utilisation	
Avis famille, gériatre, médecin traitant	Si traitement anticoagulant oral non
	envisagé
Absence de thrombus intracardiaque gauche	ETO, scanner cardiaque
Anatomie auriculaire gauche favorable	ETO, scanner cardiaque

### Déroulement de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche

Afin de vérifier l'absence de thrombus au niveau de l'auricule gauche, de documenter l'anatomie de l'auricule gauche (la localisation et la profondeur de l'auricule gauche utilisable, le forme et la taille de l'ostium de l'auricule gauche, le nombre et la disposition des

lobes) et s'assurer de sa compatibilité avec l'implantation d'un dispositif de fermeture, une ETO que bien souvent un scanner cardiaque préimplantatoire sont réalisés.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale pour permettre un guidage par ETO pendant toute la durée de l'intervention. Une ponction de la veine fémorale droite est réalisée pour monter un cathéter jusque dans l'oreillette droite. Ensuite, une ponction à l'aide d'une aiguille transseptale permet d'ouvrir une voie dans le septum inter-auriculaire et d'accéder ainsi à l'oreillette gauche, toujours sous contrôle par ETO et fluoroscopie.

Suite à cette première étape, une gaine d'accès est montée sur un guide préalablement positionné dans l'oreillette gauche. Une sonde en queue de cochon est mise en place et positionnée au niveau de l'auricule gauche. Une injection de produit de contraste synchronisée à une acquisition radiologique est réalisée pour évaluer l'anatomie de l'auricule gauche et le diamètre maximal au collet sous différentes projections. Ces mesures sont confirmées en ETO selon plusieurs angles et permettent le choix de la prothèse adaptée à la forme et aux dimensions de l'auricule gauche.

L'implant sélectionné est chargé sur ce dispositif et son positionnement est ajusté sur le système de pose adapté. Une purge minutieuse du système de pose doit être réalisée pour éviter tout risque d'embolie gazeuse per-opératoire.

Le système de pose/largage est monté dans la gaine d'accès au niveau de la zone de largage dans l'orifice de l'auricule gauche, toujours sous contrôle fluoroscopique. Le dispositif est déployé par retrait du système de pose.

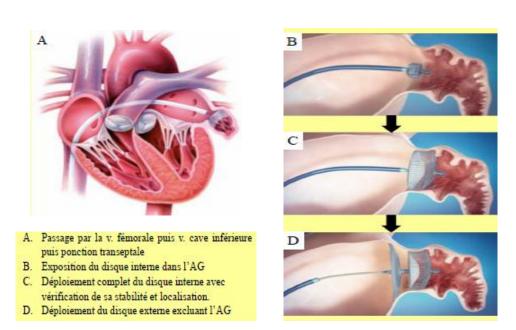
Après cela, un test de stabilité est réalisé en fin de procédure pour vérifier la bonne fixation du dispositif à l'aide d'une légère traction effectuée sur la prothèse auriculaire gauche par l'opérateur. La fluoroscopie et l'ETO permettent de confirmer le bon déploiement, le bon positionnement (absence de conflit anatomique avec la valve mitrale ou la veine pulmonaire gauche) et l'absence de complications immédiates suite au geste de pose. Une injection de produit de contraste avec acquisition radiologique simultanée permet de vérifier l'étanchéité du dispositif (absence de flux résiduel intra et périprothétique).

Si l'opérateur juge le résultat non satisfaisant, il peut recapturer le dispositif, le remplacer ou l'échanger avec un dispositif de taille et plus adaptée, tout en maintenant l'accès transseptal. Mais ceci ne peut se faire que tant que le dispositif n'a pas été relargué.

Enfin, une fois que tous les critères de libération ont été atteints, l'opérateur procède au largage définitif de la prothèse, au retrait de la gaine et à une compression du point de ponction.

Selon différentes études, la durée moyenne de la procédure est d'environ une heure à une heure et demie. (43, Figure 18)

Figure 17: Exclusion de l'auricule gauche avec l'Amplatzer Cardiac Plug® (47, 48)



### Systèmes d'exclusion percutanée

Le terme d'exclusion percutanée est plus approprié que celui de fermeture ou d'occlusion car les dispositifs actuels sont parfois implantés un peu à distance de l'orifice de l'auricule gauche. Ces systèmes sont tous auto-expandables avec une architecture à base de nitinol.

Le système Watchman® a été utilisé pour la première fois en 2002 et est maintenant commercialisé par Boston Scientific. Son architecture est monobloc avec une partie proximale recouverte d'une membrane perméable synthétique à base de polyester. Ce système est disponible en tailles de 21 à 33 millimètres.

L'Amplatzer® Cardiac Plug (ACP) est disponible depuis 2009 avec des tailles de 16 à 30 mm pour le disque interne et est commercialisé par St. Jude Medical. Il est constitué de deux disques : un distal ou interne destiné à l'ancrage dans le col de l'auricule gauche et un proximal ou externe destiné à occlure l'orifice de l'auricule gauche. Le diamètre du disque externe est supérieur de 4 mm à celui du disque interne. Un patch de polyester est présent dans chaque disque pour assurer l'étanchéité. (Figures 19, 20, 21, 22)

Figure 18: Systèmes d'exclusion percutanée de l'auricule gauche : Watchman ® (A) et Amplatzer Cardiac Plug® (B) (46)

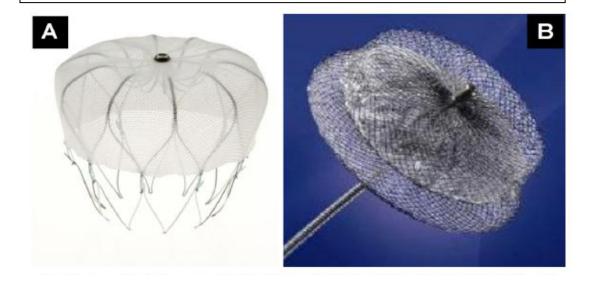


Figure 19: Image fluoroscopique échographique de la prothèse Amplatzer Cardiac Plug le avec disque (flèche externe blanche) et le disque interne (flèche noire) (46)

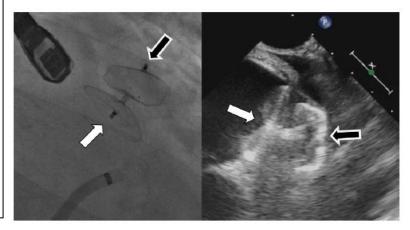


Figure 20: Image échographique transoesophagienne 3-D dи disque proximal (flèches) de la prothèse Amplatzer Cardiac Plug® obturant l'orifice de l'auricule gauche (46)

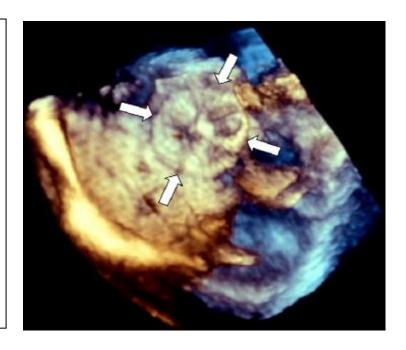


Figure 21: TDM

thoracique de

contrôle montrant le

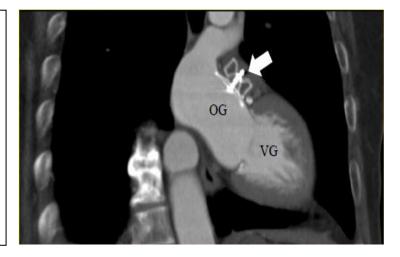
système Amplatzer

Cardiac Plug®

(flèche) obturant

l'entrée de l'auricule

gauche (47)



La stabilité de ces dispositifs est assurée par un choix de taille un peu supérieure à la taille anatomique et par la présence de petits crochets qui vont s'incruster dans la paroi de l'auricule gauche.

La seule contre-indication véritable à l'implantation d'un dispositif est la présence de thrombus récent dans l'auricule gauche ou l'oreillette gauche.

De rares formes anatomiques complexes ne sont pas accessibles aux dispositifs intra cavitaires actuels, comme un col de profondeur insuffisante.

Tableau 13: Résumé des caractéristiques techniques des dispositifs d'occlusion percutanée de l'auricule gauche disponibles en France : Watchman® et ACP® (16)

Dispositif	Watchman®	Amplatzer Cardiac Plug® (ACP)
médical		•
Fabriquant	Atriatech ®, filiale de Boston Scientific Corp.	AGA ® / St. Jude Medical Inc ® (USA)
(Pays)	® (USA)	
1er marquage	Avril 2009	Décembre 2009
CE		
Schéma de la		
prothèse		
auriculaire		
gauche		
	@Boston Scientific	©Saint Jude Medical
Forme	Parapluie	2 disques autour d'une jonction centrale
Matériaux	Nitinol	Nitinol tressé
Membrane	Polyethyl Terephtalate (PET) (maille de 160	Patch en polyesther
	microns)	and on posyconion
Système de	10 crochets périphériques	12 fils métalliques de satbilisation au niveau
stabilisation	1 1 1	du disque distal
Taille des	5 diamètres : 21 à 33 mm	8 diamètres de disque proximal : 16 à 30 mm
dispositifs		(diamètre du lobe correpondant : +4 à
disponibles		+6mm)
Diamètres	17 à 31 mm	14 à 28 mm (10 mm de profondeur minimum
d'auricules		pour déployer la prothèse)
pouvant être		
occlus		
Gaine d'accès	Watchman® acces system	Amplatzer Torqvue® 45°x45° delivery sheat
Introducteur	14F de diamètre externe, 12F de diamètre	Embout distal préformé en 2 angulations à
	interne, 3 marqueurs radio-opaques), simple	45°, de diamètre adapté à la taille de la
	ou double courbe et dilatateur de 12F	prothèse (9, 10 ou 13F)
Pré-	Non	Oui
chargement de		
la prothèse		

#### Mécanismes d'exclusion de l'auricule gauche

Les dispositifs actuels ne permettent pas toujours une obturation immédiate et complète de l'auricule gauche, définie par une absence de flux couleur en échographie dans l'auricule gauche. (49)

Le mécanisme de thrombose de l'auricule gauche après mise en place de l'occluder se déroule ainsi :

Une couverture tissulaire de la partie proximale de la prothèse est tout d'abord nécessaire.

La cinétique et le processus histologique du mécanisme cicatriciel ont été étudiés chez l'animal avec une séquence identique à celle observée après la pose d'une endoprothèse coronaire. Une formation initiale d'un thrombus à base fibrine est suivie d'une réaction inflammatoire transitoire, puis d'une couche de cellules musculaires lisses s'intégrant à une matrice de collagène qui va constituer un néoendocarde à la surface de la prothèse. (50)

Cette séquence prend environ trois mois chez l'animal. (51)

Ces observations soulignent qu'un traitement anti thrombotique est nécessaire dans les semaines qui suivent une implantation, comme cela sera détaillé plus loin.

#### Modalité de suivi du patient

Selon les recommandations HAS de juillet 2014, une ETO de suivi est préconisée à 45 jours pour le dispositif WATCHMAN et sans précision de délai pour le dispositif ACP, pour évaluer la présence de fuites résiduelles et d'évènements indésirables avec, en particulier, la formation de thrombus. (43)

### Médication péri et postopératoire

Toujours selon ces recommandations HAS, un traitement par aspirine doit être initié le jour précédant l'intervention. Durant l'intervention les patients sont mis sous héparine pendant toute la durée de la procédure avec un TCA > 250s après la ponction transseptale (contrôle en extemporané et toutes les 30 minutes).

Un traitement anti-thrombotique est recommandé en post-intervention selon un schéma thérapeutique propre à chaque dispositif. Soit on poursuit le traitement anticoagulant oral, soit, de manière empirique, chez les patients ne pouvant recevoir de traitement anticoagulant oral pendant quelques semaines, une double thérapie antiplaquettaire (aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg) est généralement conseillée pendant trois mois suivie d'une monothérapie antiplaquettaire pendant au moins trois mois. Il faut donc compter sur une poursuite d'au moins 6 mois de traitement anti thrombotique par antiagrégant plaquettaire suite à l'intervention. (43)

Le traitement anti-thrombotique recommandé par chaque fabricant est détaillé dans le tableau ci-dessous. (Tableau 14)

Tableau 14: Traitement anti-thrombotique en post-intervention d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche selon les notices CE (43)

	Watchman®	Amplatzer Cardiac Plug (ACP)
Chez tous les patients qui sont	Warfarine (INR cible 2,0-3,0)	La prise d'aspirine (ou d'un autre
élilibles à la warfarine ou a un	pendant au minimum 45 jours ;	antiagrégant plaquettaire ) est
autre anticoagulant oral	Arrêt de la warfarine à la	recommandée pendant 6 mois
équivalent en fonction du	discretion du médecin ;	La prescription de clopidogrel (ou
protocole de l'institution	A l'arrêt de la warfarine,	d'un autre antiplaquettaire) est
	clopidogrel 75mg/j et aspirine	recommandée, conformément aux
	300-325 mg/j pendant 6 mois	soins standard;
	puis aspirine 300-325mg/j à vie	Un traitement anticoagulant et/ou
Chez les patients pour lesquels un	Clopidogrel 75mg/j et aspirine	antiplaquettaire est recommandé pour
traitement anticoagulant est	300-325mg/j pendant 6 mois:	réduire le risque d'évènement
contre-indiqué	ce traitement doit être poursuivi	indésirable, nottament de thrombus
	pour une période indéterminée ;	intracardiaque.
	Aspirine 300-325mg/j pendant	
	une période indéterminée.	

Par ailleurs, une prophylaxie de l'endocardite infectieuse est préconisée pendant 6 mois pour le dispositif Watchman ® (la décision de poursuivre au-delà de 6 mois est à la discrétion du médecin) et sans durée précisée pour ACP. (43)

#### 10- Données de la littérature

L'efficacité de l'acte de fermeture de l'auricule gauche, par voie veineuse transcutanée et cathétérisme transseptal, a été démontrée par l'évaluation clinique des deux dispositifs médicaux implantables utilisés actuellement : Amplatzer Cardiac Plug® et WATCHMAN®.

Il est cependant nécessaire de rappeler qu'une partie de la démonstration de l'efficacité de l'acte d'exclusion percutanée de l'auricule gauche a été réalisée avec le dispositif médical implantable PLAATO®, dont le développement a été arrêté pour des raisons indépendantes de ses performances thérapeutiques. (52)

Ci-dessous, voici une brève présentation des grandes études ayant conduit à démontrer la noninfériorité de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport au traitement par AVK chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire.

# a- Présentations des grandes études concernant l'exclusion de l'auricule gauche

#### Etudes avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug ®

La première large étude de cohorte publiée par Park et al. en 2011 est une série rétrospective multicentrique menée sur 143 patients consécutifs. Les résultats d'efficacité et de sécurité publiés reflètent l'expérience initiale de chaque centre avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug® (ACP). (53)

Le registre prospectif multicentrique européen ACP a inclus 200 patients. Treize centres hospitaliers en Europe ont participé à ce registre. L'analyse des résultats finaux est en cours. Seulement 3,3% de la cohorte de patients du registre européen était sous anticoagulant oral au moment de l'implantation du dispositif, alors que 91% des patients avaient une histoire documentée d'hémorragie sous anticoagulants ou avaient une contre-indication aux anticoagulants oraux. (54).

Un autre rapport décrivant l'expérience initiale avec le dispositif de deux centres de la région Asie-Pacifique a été publié en 2012 par Lam et al. Il étudiait la sécurité et l'efficacité de la

procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif ACP pour 20 patients ayant un score CHADS moyen de 2,3 et une contre-indication à la warfarine. (55)

L'étude d'Urena et al. publiée en 2013 menée sur 7 centres au canada était une série prospective évaluant les résultats liés à l'implantation du dispositif ACP chez des patients en FA non valvulaire et ayant une contre-indication absolue à un traitement anticoagulant. (48)

L'étude récente de Tzikas et al. publiée en 2015 évalue la sécurité la faisabilité et l'efficacité de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif ACP chez 1047 patients recrutés dans 22 centres européens. (56)

#### Etudes avec le dispositif Watchman®

Le dispositif Watchman® a fait l'objet de grandes études randomisées incluant notamment l'étude clinique randomisée PROTECT-AF et le registre CAP.

PROTECT-AF représente l'étude pivot du programme d'évaluation clinique du dispositif Watchman®. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, évaluant l'efficacité et la sécurité de la fermeture percutanée de l'auricule gauche avec le WATCHMAN® par rapport à un traitement anticoagulant par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques associés à la fibrillation auriculaire. L'étude PROTECT AF est une étude de non-infériorité, randomisée 2 :1 (2 Watchman® : 1 warfarine) comparant le système de fermeture percutanée de l'auricule gauche (Watchman®) au traitement par AVK chez des patients avec une fibrillation auriculaire non-valvulaire paroxystique, persistante ou permanente ayant un score de CHADS2 ≥1. L'inclusion des patients s'est déroulée entre février 2005 et juin 2008 dans 59 centres investigateurs (55 aux Etats-Unis et 4 en Europe). Le critère principal d'efficacité de l'étude était un critère composite associant la survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), de décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué et d'embolie systémique. (57).

Le registre CAP a été mis en place à la clôture de l'étude PROTECT-AF dans 26 centres américains ayant participé préalablement à l'étude PROTECT-AF. Le but de cette étude était de recueillir des données relatives à la sécurité de la procédure d'implantation du dispositif Watchman® et les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients étaient les mêmes que ceux de l'étude PROTECT-AF. (58)

L'ASAP study est une étude parue en 2013 et évaluant également la sécurité et l'efficacité de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche à l'aide du dispositif Watchman® chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire et ayant une contre-indication formelle au traitement par AVK. (59)

L'étude randomisée contrôlée PREVAIL a évalué le dispositif Watchman® par rapport à un traitement anticoagulant par warfarine au long cours dans la prévention des évènements thromboemboliques chez des patients en FA, éligibles à un traitement par warfarine au long cours, avec un score CHADS2 ≥2. Au total, 407 patients ont été inclus, dont 269 dans le groupe Watchman® et 138 dans le groupe contrôle (randomisation 2 :1). Une analyse intermédiaire a été réalisée avec une durée de suivi moyenne de 11,8±5,8 mois. Tous les patients avaient un suivi minimum de six mois pour une durée théorique de cinq ans de suivi, prévue au protocole, mais seuls 111 (27%) patients avaient complété la visite de suivi à 18 mois. Les analyses ont été réalisées sur la population de patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort (intention de traiter), sur la population de patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine (per protocole 1) et le traitement par clopidogrel (per protocole 2). Le critère de jugement principal était le taux de survenue à 18 mois du critère composite incluant accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué et embolie systémique. (60)

Enfin, une méta-analyse incluant 2406 patients ayant bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche avec le dispositif Watchman® pour une durée moyenne de suivi de 2.69 années, reprenant les données des études PROTECT-AF et du registre de suivi des ultérieur des patients de cette étude (Continued Acces to PROTECT-AF registry), PREVAIL ainsi que le suivi ultérieur des patients (Continued Acces to PREVAIL registry), et enfin celles du registre CAP et de son suivi (CAP2), a été publiée en 2015 par l'équipe de Holmes et al. Elle comparait l'efficacité du traitement par exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport au traitement par warfarine chez les patients en FA non valvulaire. C'est à ce jour, la plus grosse étude publiée avec le dispositif Watchman®. (61)

# b- Résultats sur le succès de l'implantation

Dans les différentes études, le taux global du succès d'implantation du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche était globalement supérieur à 90%. Dans toutes ces études, l'implantation a été impossible principalement du fait de l'anatomie de l'auricule gauche. Les autres raisons pour lesquelles l'implantation n'a pu être réalisée sont l'embolisation du dispositif et la formation d'un thrombus dans le cathéter, ayant causé l'abandon de la procédure. Tous les dispositifs ayant embolisé ont été recapturés avec succès et sans complication pour le patient. (43)

#### Etudes avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug ®

Dans l'étude de Park et al., l'implantation du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche a été réalisée avec succès chez 96% des patients. (53)

Dans l'étude de Lam et al., ce dispositif a été implanté avec succès chez 95% des patients. (55)

Dans l'étude d'Urena et al., la procédure a eté réalisée avec succès chez 98.1% des patients. (48)

Enfin, dans l'étude de Tzikas et al, la procédure a été réussie chez 97.5% des patients. (56)

#### Etudes avec le dispositif Watchman®

Dans l'étude PROTECT-AF, le dispositif a été implanté avec succès dans 90, 9% des cas. (57)

Dans le registre ACP, il a été implanté avec succès dans 95% des cas. (58)

Dans l'ASAP study, il a été implanté avec succès dans 94,7% des cas. (59)

La méta-analyse de Holmes et al., ne précise pas le taux de succès d'implantation. (61)

### c- Résultats sur l'efficacité

#### Etudes avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug ®

L'étude de Park et al. montrait que l'exclusion percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif ACP n'était pas inférieure au traitement par warfarine avec un taux de survenue d'AVC en post-procédure de 2,2%. (53)

Dans l'étude de Lam et al., il était conclu que les résultats de la procédure d'exclusion de l'auricule gauche avec le dispositif ACP étaient encourageants avec l'absence de survenue AVC ou de décès à un an post-précédure. (55)

Dans l'étude d'Urena et al., le taux de survenue d'AVC en post-procédure pour une durée moyenne de suivi de 20 mois a été de 1.1% alors que le taux attendu était de 8,6% (48)

Enfin, dans l'étude de Tzikas et al, le taux annuel de complications thromboembolique (AVC ou AIT) a était de 2.3% (56)

#### Etudes avec le dispositif Watchman®

Dans l'étude PROTECT-AF'analyse de la population en intention de traiter a montré que le taux d'événements liés au critère d'efficacité est de 3,0 pour 100 année-patients dans le groupe WATCHMAN® versus 4,9 pour 100 année-patients dans le groupe contrôle traité par warfarine. Cette étude a donc permis de montrer que l'utilisation du dispositif Watchman® était non inférieure au traitement de référence par warfarine. (57)

Dans le registre CAP, qui analysait uniquement les 7 jours suivant l'intervention, aucun infarctus cérébral précoce n'a été relevé. (58)

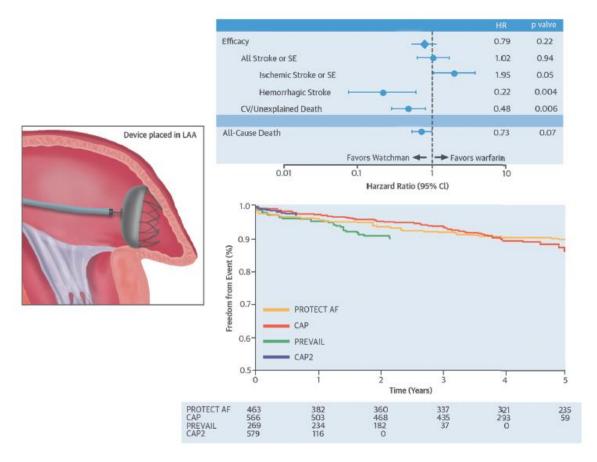
Dans l'étude ASAP (58) le taux de survenue d'AVC était de 2.3% par an pour un taux attendu de 7.3% en l'absence de traitement anti thrombotique préventif. (59)

Dans l'étude PREVAIL, le taux d'infarctus cérébral ou d'embolie systémique en postprocédure était de 1, 75% à un an contre 1.87% pour le groupe traité par warfarine. (60)

La méta-analyse de Holmes et al., concernant le dispositif Watchman®, parue en 2015, retrouve par-contre un taux d'AVC ischémique ou d'embolie systémique dans l'année suivant

la procédure, supérieur dans le groupe Watchman® (1.6 pour 100 patients-années) par rapport au groupe warfarine (0.9 pour 100 patients-années). (61) (Figure 22)

Figure 22: Métanalyse des principales études sur l'exclusion percutanée de l'auricule gauche réalisées avec le dispositif Watchman®, données sur la prévention des AVC grâce à l'exclusion percutanée de l'auricule gauche (61)



Holmes, Jr., D.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(24):2614-23.

#### d- Résultats sur la sécurité

Les risques de mobilisation et de migration du dispositif sont assez faibles avec un taux inférieur ou égal à 1 % et une possibilité de récupérer le matériel par voie endocavitaire. (53, 58)

Les AVC ischémiques observés lors de l'implantation, avec un taux entre 1 et 2 %, peuvent être liés à une embolie gazeuse ou à une mobilisation d'un thrombus intracardiaque mal visualisé. (53, 57)

Les épanchements péricardiques sont les complications les plus fréquentes et les plus sérieuses avec un taux de tamponnade nécessitant un drainage entre 2,7 et 5 %. (53, 57, 61)

L'expérience des opérateurs lors de la ponction transseptale et du maniement du matériel dans l'auricule gauche joue certainement un rôle important dans la survenue de ces complications traumatiques. La fine épaisseur de la paroi de l'auricule gauche est une source potentielle d'effraction. Une réduction des complications, en particulier des épanchements péricardiques, après une courbe d'apprentissage est soulignée dans les séries consécutives d'implantation. (53, 58).

#### Etudes avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug ®

Des complications majeures consistaient essentiellement en l'embolisation du dispositif, une perforation cardiaque et/ou un épanchement péricardique significatif nécessitant une péricardiocenthèse .

Dans tous les cas d'épanchement péricardique, la péricardiocenthèse a permis de résoudre l'incident sans complications pour le patient. La majorité des évènements péri-procédure ont été observés au cours du rapport de l'expérience initiale européenne. (43)

Environ la moitié des complications mineures ont également été observées au cours de l'expérience initiale européenne. Les complications mineures incluaient la survenue d'épanchement péricardique non significatif et ne nécessitant aucune intervention, la formation transitoire de thrombus sur le dispositif, l'embolie coronaire ou ischémie du myocarde transitoire et l'hématome au point de ponction. Dans un cas, l'implant a embolisé dans le système veineux et a pu être retiré avec succès. Enfin un cas de lésion de l'oesophage dû à l'échographie transoesophagienne est survenu. Il est à noter au regard de l'expérience faite dans deux centres avec ou sans échographie trans-oesophagienne que les deux stratégies permettent une implantation du dispositif sûre et efficace. (43)

Dans l'étude de Park et al, les complications sévères étaient l'embolisation du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche (1.5%) et un épanchement péricardique significatif (3.6%) (53)

Dans l'étude de Lam et al., les complications étaient à type d'embolie gazeuse dans une artère coronaire (5%) et une déchirure de l'œsophage attribuée à l'ETO per-opératoire (5%) (55)

Dans l'étude d'Urena et al., les complications étaient à type 1.9% de saignement majeur, , 1.9% de tamponnade avec péricardiocentèse, , 1.9% de migration du dispositif, , 1.9% de fuite légère dans le dispositif et 11.5% de fuites légères autours du dispositif en postopératoire. Il y a eu 5.8% de décès (aucun en péri-opératoire, 1 décès d'origine cardiaque et 1 décès d'origine neurologique) (48)

Enfin, dans l'étude de Tzikas et al, il y a eu 1.5% de saignement majeur pendant le suivi. La mortalité de toutes causes à un an était de 4.2% et aucun décès n'était lié au dispositif d'exclusion de l'auricule gauche. (56)

#### Etudes avec le dispositif Watchman®

L'étude PROTECT-AF il y avait 41.2% d'événements indésirables graves dont 16% liés au à la procédure ou au dispositif d'exclusion de l'auricule gauche. Le taux d'épenchement péricardique péri procédural était de 5%. Le taux de décès était 3.2% par an. (57)

Le registre CAP analysait seulement les complications survenant dans les 7 jours suivant l'intervention. Le taux d'épanchement péricardique était de 2% (58)

L'ASAP Study retrouve 8.7% d'événements indésirables graves au décours de la procédure. Il y avait 2% d'épanchement péricardique non compliqué d'une tamponnade, 1.3% d'épenchement péricardique compliqué d'une tamponnade et ayant nécessité un drainage percutané, 1.3% d'hématome au point de ponction, 1.3% de migration de la prothèse et 0.7% de pseudo-anévrysme fémoral. (59)

L'étude PREVAIL enregistre 2.2% d'événements indésirables graves au décours de la procédure. (60)

La méta-analyse de Holmes retrouve un taux inférieur d'événements indésirables graves dans le groupe traité par exclusion percutanée de l'auricule gauche (0,15 AVC hémorragique pour 100 patients-années; 1,1 décès inexpliqué d'origine cardio-vasculaire pour 100 patients-années ; et 6% d'hémorragies majeures non liée à la procédure) par rapport au groupe traité par warfarine. (0,96 AVC hémorragique pour 100 patients-années; 2,3 décès inexpliqués d'origine cardiovasculaire pour 100 patients-années ; et 11,3% d'hémorragie majeure non liée à la procédure). (61) (Figure 22)

### II- Matériels et méthodes

# A- Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche, chez des patients ayant subi un AVC, porteurs d'une FA mais ayant une contre-indication formelle aux anticoagulants principalement en raison d'un risque d'hémorragie cérébrale élevé.

# **B-** Sélection des patients

## 1-Réunion de concertation multidisciplinaire

Les patients de notre étude ont été initialement hospitalisés en unité neuro-vasculaire dans le service du Pr Sibon de l'hôpital Pellegrin au CHU de Bordeaux pour un AVC ischémique ou hémorragique. Tous étaient porteurs d'une FA non valvulaire et avaient une contre-indication formelle et définitive à l'usage des anticoagulants du fait notamment d'un antécédent d'hémorragie cérébrale ou d'un haut risque de saignement intracrânien (patients porteurs d'une angiopathie amyloïde par exemple), d'où l'indication à une fermeture de l'auricule gauche.

Nous avons tout d'abord, effectué un suivi rétrospectif de patients ayant déjà bénéficié d'une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche; les premières procédures ayant été pratiquées dans notre centre du CHU de Bordeaux en 2010.

A partir d'octobre 2013, nous avons mis en place une réunion de concertation multidisciplinaire comprenant l'ensemble de l'équipe médicale du service d'UNV du Pr Sibon du CHU de Bordeaux ainsi que le Pr Thambo, chef de service du service des maladies cardio-vasculaires congénitales de l'hôpital de Haut-Lévêque du CHU de Bordeaux, à Pessac. L'objectif de cette réunion était de discuter pour chaque candidat potentiel à une fermeture

percutanée de l'auricule gauche le rapport bénéfice-risque et l'indication d'une telle procédure.

## 2-Critères d'éligibilité des patients

Les critères d'éligibilité que nous avons retenus étaient :

- Patients porteurs d'une FA non valvulaire
- Contre-indication formelle et définitive au traitement anticoagulant
- Espérance de vie > 1 an
- Score de Rankin inférieur ou égal à 4 à la sortie de l'hospitalisation ou lors de la consultation de neurovasculaire à 3 mois de l'AVC
- Accord du patient (ou de la personne de confiance si patient dans l'incapacité de donner son consentement : aphasie, démence) après informations données par oral et par écrit (utilisation de brochures informatives) et période de quelques jours de réflexion.
- Score CHAD2DS2-VASc supérieur ou égal à 4 à partir de juillet 2014, conformément aux recommandations HAS nouvellement parues. (43)

# 3-Contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant

Les contre-indications définitives d'origine neurologique que nous avons initialement retenues à l'anticoagulation étaient :

- Un antécédent ou une hémorragie intracérébrale récente sous anticoagulants
- Un infarctus cérébral avec remaniement hémorragique sévère
- Un hématome sous-dural chronique sous anticoagulants

- Une angiopathie amyloïde probable
- Des séquelles hémorragiques multiples sans étiologie identifiée
- Une cavernomatose.

# C- Déroulement de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche au CHU de Bordeaux

Le patient bénéficie d'une TDM cardiaque la veille de la procédure pour évaluer la taille, la forme et l'orientation de l'auricule gauche; ceci permettant de choisir le type et la taille de la prothèse à utiliser.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale et sous contrôle par échographie transoesophagienne en mode 2D, 3D et doppler durant toute la durée de l'intervention, réalisée par un cardiologue spécialement formé à ce type d'intervention (Dr X. Iriart).

La procédure se déroule comme mentionné précedemment dans le chapitre I.C.7.b (Figures 23 et 24)

Figure 23 : Déroulement d'une procédure de fermeture de l'auricule gauche (FAG) dans la salle de cathétérisme du service de cardiologie interventionnelle de l'Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

<u>A et B:</u> Le professeur Jean-Benoît Thambo et son équipe en salle de cathétérisme (Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux).

<u>C</u>: Le dispositif d'occlusion de l'auricule gauche dans sa gaine d'insertion au cours de sa purge (Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux).

<u>D:</u> visualisation en ETO-3D per-opératoire du dispositif d'occlusion bien en place dans l'auricule gauche (Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux).

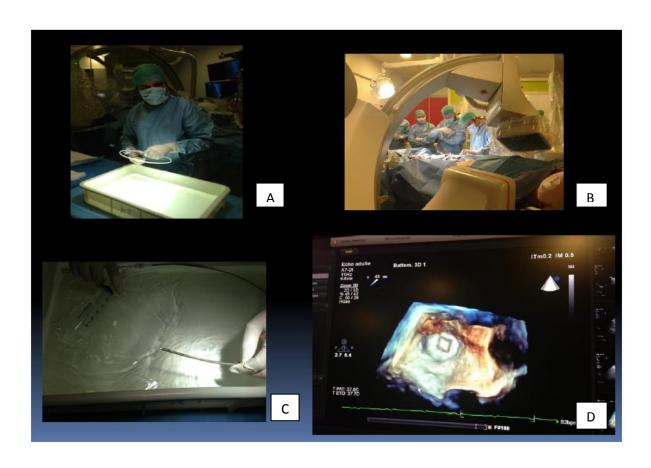
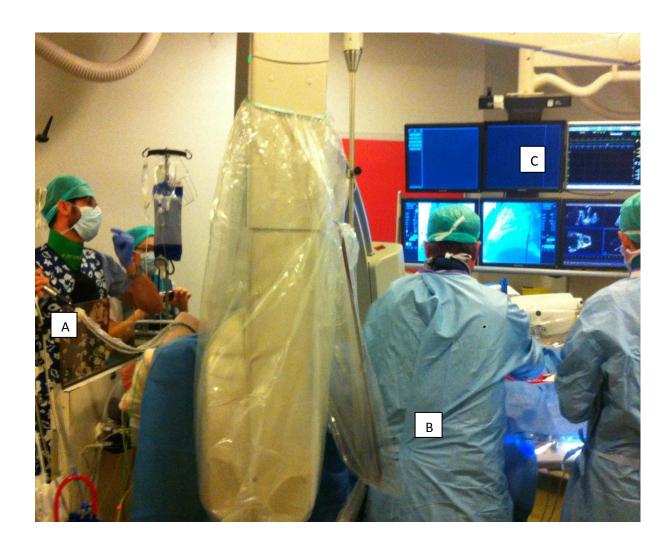


Figure 24 : Vue d'ensemble d'une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche (Hôpital Cardiologique de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux)

- <u>A:</u> Le Dr Xavier Iriart (cardiologue) réalisant l'ETO per-opératoire
- <u>B:</u> Le Pr Jean-Benoît Thambo (cardiologue interventionnel)
- <u>C:</u> Ecrans de monitorage de fluoroscopie et d'ETO-3D



# D- Traitement antithrombotique au décours de la procédure

Avant l'implantation du dispositif, aucun traitement anti thrombotique n'était théoriquement requis. Cependant, la majorité des patients recevaient une simple anti-agrégation plaquettaire par aspirine à la dose de 75 à 160mg/j du fait de leur haut-risque thromboembolique consécutif à leur FA.

Cependant, pendant l'intervention, un traitement anticoagulant par l'héparine 100 UI/kg était administrée. Au décours de l'implantation, les patients ont reçu un traitement antiagrégant plaquettaire simple durant 3 mois minimum ou plus selon les facteurs de risques cardiovasculaires associés.

Les études réalisées chez l'animal ont montré que, suite à ce geste, la thrombose complète de l'auricule gauche et l'épithélialisation du disque externe sont obtenus en 3 mois en moyenne. Durant cette période, il est nécessaire de maintenir le patient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire du fait du risque thromboembolique de la prothèse non encore épithélialisée (50, 51).

Pendant au moins 3 mois après la procédure, nos patients ne disposaient donc que d'une simple anti-agrégation plaquettaire par aspirine à la dose de 75 à 160 mg/j, et non pas une double antiagrégation plaquettaire, du fait du haut risque d'hémorragie cérébrale. En effet, une TDM cardiaque était réalisée 3 mois après la procédure et en cas d'exclusion complète de l'auricule gauche, le traitement antiagrégant plaquettaire était interrompu sauf en présence d'une maladie athéromateuse sévère justifiant sa poursuite.

L'indication à poursuivre au décours un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours dépendait d'une part du risque hémorragique et d'autre part du risque d'évènement vasculaire. Le traitement antiagrégant plaquettaire était poursuivi au long cours chez les patients à haut risque vasculaire défini par :

- En prévention primaire : un risque cardio-vasculaire fatal > 5% à 10 ans, calculé selon la table SCORE (Annexe 4) ou un diabète.
- En prévention secondaire : AVC d'origine athéromateuse, coronaropathie, AOMI

Conformément aux recommandations de l'HAS 2012 (« Bon usage des agents antiplaquettaire »). (62)

# E- Suivi clinique et paraclinique des patients

## 1-Suivi Cardiologique

Un mois après la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche, les patients bénéficiaient d'une consultation de cardiologie et d'une ETT.

Trois mois après le geste interventionnel, les patients étaient revus en hôpital de jour de cardiologie où étaient notamment réalisés un scanner thoracique de contrôle afin de vérifier la bonne mise en place de la prothèse, l'existence éventuelle d'un thrombus sur la prothèse, et également à la recherche d'un défaut d'étanchéité de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche. Une ETO était éventuellement pratiquée si une anomalie était suspectée sur la TDM cardiaque.

Six mois après l'intervention, les patients étaient revus en consultation de cardiologie et bénéficiaient d'une ETT.

Un an après l'intervention les patients étaient également revus en hôpital de jour de cardiologie où était à nouveau réalisé un scanner cardiaque de contrôle complété par une ETO si une anomalie était suspectée sur la TDM cardiaque.

# 2-Suivi Neurologique

Concernant le suivi neurologique post-interventionnel des patients, nous avons mis en place des consultations systématiques de suivi pour les patients ayant bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche, à 3 mois et à 1 an post-procédure. Les patients étaient revus plus tôt en cas de suspicion d'accident vasculaire cérébrale ischémique au cours de l'année suivant l'intervention.

A chaque consultation étaient recherchés des arguments en faveur d'un évènement neurologique récent faisant suspecter un accident vasculaire cérébral récent. De même nous colligions pour chaque patient le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale, (Annexe 2) ainsi que le score de mesure du handicap fonctionnel selon l'échelle de Rankin modifiée (Annexe 3). En cas de suspicion d'évènement neurologique ischémique récent (accident vasculaire cérébral transitoire ou accident vasculaire cérébral constitué), une IRM cérébrale ainsi qu'une imagerie artérielle des troncs supra-aortiques (angio-scanner ou angio-IRM) était pratiquée dans les plus brefs délais à la recherche d'un évênement ischémique constitué.

Lors de ces visites de contrôle, nous discutions également la poursuite ou non du traitement antiagrégant plaquettaire au long cours selon les modalités précisée ci-dessus (IID).

La survenue d'un évènement hémorragique était recherchée, et était classée comme grave ou non selon les critères du score HAS-BLED, une hémorragie grave correspondant à :

- une hémorragie nécessitant une hospitalisation,
- une hémorragie causant la perte de plus de 2g/dL d'hémoglobine,
- une hémorragie nécessitant une transfusion sanguine.

La figure 25, illustre un des modèles utilisés lors de ces visites de contrôle.

Figure 25: Fiche de consultation neurologique de suivi à 3 mois et 1 an après exclusion percutanée de l'auricule gauche

# Consultation de suivi: Fermeture de l'auricule gauche

Date:
Visite: M3 M12

NOM : Prénom :

Date de naissance :

Date de l'AVC : Type d'AVC : Symptômes : NIHSS initial

**Rankin initial**: 3 mois: 1an:

#### **ATCD**

- facteurs de risque vasculaires:

- FA: découverte en : traitée par :

CHADSVASC: HASBLED:

**MOTIF** de la contre-indication aux anticoagulants :

Date de la fermeture :

Complications post-opératoires (liées à la procédure):

Imagerie cardiaque de suivi:

TDM cardiaque: date:

Résultat :

ETT: date

Résultat :

Récidive d'AVC/ AIT: OUI NON

date: type:

Imagerie cérébrale réalisée:

**Traitement en cours:** 

**Poursuite d'un antiagrégant plaquettaire** : OUI NON Motif : (ex : maladie athéromateuse/ score SCORE...)

# 3-Suivi en imagerie

### a- Imagerie cardiaque

#### TDM cardiaque

Elle était réalisée entre 3 et 6 mois après la réalisation de la procédure et interprétée par un radiologue du service d'imagerie cardio-thoracique du CHU de Bordeaux à la recherche :

- D'une fuite (défaut d'étanchéité de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche avec visualisation d'une opacification de l'auricule gauche par le produit de contraste en TDM témoignant d'un passage de sang de l'oreillette gauche vers l'auricule gauche).
- D'un thrombus au contact de la prothèse.

Toute suspicion de thrombus sur la TDM thoracique était contrôlée en ETO.

#### **ETT**

Elle était réalisée de manière systématique à chaque consultation de cardiologie ; c'est-à-dire à 1-3-6 et 12 mois après l'intervention.

#### **ETO**

Elle était réalisée uniquement en cas de suspicion de thrombus sur la TDM cardiaque.

### b- Imagerie cérébrale

Les IRM cérébrales et TDM cérébrales pré et post-procédure (si réalisé) de tous les patients ont été relues par un neurologue spécialisé en pathologie vasculaire cérébrale afin de :

- Rechercher une récidive d'AVC en cas d'événement neurologique au décours de la procédure.

- Classer les hémorragies cérébrales comme profondes ou lobaires. Au niveau cérébelleux, un hématome était considéré comme lobaire s'il intéressait le cortex cérébelleux, sinon il était classé en hématome profond.
- Etablir le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale probable ou possible selon les critères de la classification de Boston détaillées ci-dessous :
  - 1. <u>Angiopathie amyloïde cérébrale certaine</u>: examen anatomopathologique post-mortem complet montrant une hémorragie lobaire, corticale ou sous-corticale (incluant les microhémorragies); des dépôts amyloïdes au niveau des vaisseaux cérébraux et une absence d'autres diagnostic étiologique pouvant expliquer les lésions cérébrales.
  - 2. Angiopathie amyloïde cérébrale probable avec support anatomopathologique : données cliniques et tissu anatomopathologique (hématome évacué neurochirurgicalement ou biopsie corticale) montrant une hémorragie lobaire, corticale ou sous-corticale (incluant les microhémorragies) ; des dépôts amyloïdes au niveau des vaisseaux cérébraux et une absence d'autres diagnostic étiologique pouvant expliquer les lésions cérébrales.
  - 3. Angiopathie amyloïde cérébrale probable: données cliniques et IRM ou TDM cérébrales montrant des hémorragies intracérébrales multiples (incluant des microhémorragies) restreintes aux régions lobaires, corticales ou cortico-sous-corticales (hémorragies cérébelleuses acceptées); un âge supérieur ou égal à 55 ans et une absence d'autre cause d'hémorragie intracérébrale.
  - 4. <u>Angiopathie amyloïde cérébrale possible</u>: données cliniques et IRM ou TDM cérébrales montrant une hémorragie cérébrale lobaire, corticale ou sous-corticale; un âge supérieur ou égal à 55 ans et une absence d'autre cause d'hémorragie intracérébrale. (63)

# F- Analyse statistique

Les caractéristiques étudiées pour chaque patient à l'inclusion dans l'étude étaient : l'âge, le sexe, le score NIHSS, le score de Rankin modifié, l'existence de troubles cognitifs, le type de fibrillation auriculaire non valvulaire (permanente, paroxystique, persistante), l'existence ou

non d'une insuffisance cardiaque, d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'un tabagisme, d'un éthylisme, d'un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT, d'une maladie vasculaire (coronaropathie, AOMI), le score CHA2-DS2-VASc, le score HAS-BLED et enfin l'existence ou non d'un haut risque cardiovasculaire (diabète et/ou maladie vasculaire et/ou score de risque de décès d'origine cardiovasculaire à 10 ans SCORE >5% (Annexe 4)). L'utilisation du score SCORE nous paraissait plus pertinente que l'utilisation du score Framinghman car il est plus adapté à la population européenne et il n'évalue pas uniquement le risque coronarien à 10 ans comme le score Framingham mais le risque de décès d'origine cardiovasculaire à 10 ans, tout en prenant en compte les mêmes facteurs de risque que le score Framingham.

Les contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant ont été colligées pour chaque patient.

Nous avons également relevé les données concernant les détails techniques de l'intervention et entre autres, la durée de la procédure, le succès d'implantation de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche, le type de prothèse utilisé (Amplatzer Cardiac Plug® ou Watchman ®), et le diamètre de la prothèse.

Ensuite, nous avons relevé les complications péri-procédurales, définies par les complications survenant dans les 7 premiers jours suivant l'intervention. Selon les données de la littérature détaillée ci-dessus, nous avons colligé les complications à type de décès, de tamponnade, d'embolisation de la prothèse, de thrombus sur la prothèse de complication thromboembolique à type d'infarctus cérébral ou d'AIT et enfin d'hématome fémoral au point ayant les critères d'hémorragie grave ; c'est-à-dire entraînant une perte de plus de 2g/dL d'hémoglobine.

Concernant le suivi des patients, nous avons colligé les données concernant l'intervalle de temps entre le moment où l'indication d'exclusion percutanée de l'auricule gauche a été posée et celui où la procédure a été réalisée, la durée totale de suivi des patients, et les données relatives au suivi en imagerie cardiaque à 3 mois qui est le plus important puisqu'il correspond à la date à laquelle on s'attend à une épithélialisation complète du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche.

De plus, sont rapportées les données concernant le traitement anti-thrombotique prescrit aux patients en post-procédure comme la nature de l'agent anti-thrombotique et la durée du traitement.

Nous détaillons également les complications relevées au niveau de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche (fuite péri-prothétique, thrombus sur la prothèse, embolisation de la prothèse).

Les données concernant l'évolution clinique des patients (score de Rankin modifié à 3 mois et 12 mois après l'intervention, décès, survenue d'AVC ischémique ou hémorragique) sont également colligées.

Les valeurs sont exprimées en moyenne (déviation standard), ou en médiane (écart intervalle) pour les variables continues, ou en nombres (pourcent) pour les variables catégorielles. L'incidence attendue des événements thromboemboliques ou hémorragiques dans la population étudiée était calculée comme la moyenne du risque individuel de chaque patient en fonction de son score CHA2-DS2-VASc et HAS-BLED.

Nous avons comparé le taux d'événements thrombo-emboliques et hémorragiques constatés par rapport aux taux attendus en fonction des scores CHA2-DS2-VASc et HAS-BLED des patients. Ainsi, nous avons calculé la réduction de risque ischémique et hémorragique engendré par la réalisation de l'intervention d'exclusion percutanée de l'auricule gauche.

L'incidence observée des événements était calculée par patient et par année de suivi (nombre de patients multiplié par la durée moyenne de suivi de ces patients, exprimée en année).

Les comparaisons entre les taux observés et attendus d'événements thromboemboliques et hémorragiques ont été effectués en utilisant le test de Wilcoxon qui est un test non paramétrique comparant la médiane d'un échantillon de sujet à une médiane hypothétique. Un test non paramétrique a été utilisé car le test de Shapiro-Wilk démontrait que nos résultats ne suivaient pas une distribution gaussienne.

La réduction des risques thromboemboliques et hémorragiques a été calculée ainsi :

(taux d'événement estimé (%) – taux d'événement réel (%)) / (taux d'événement estimé (%))

### III- RESULTATS

# A- Caractéristiques générales des patients

50 patients ont bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche pendant la période étudiée de décembre 2010 à avril 2015. 20 patients ont été évalués de manière rétroprospective et 30 patients de manière prospective. Les caractéristiques cliniques à l'inclusion des patients sont détaillées dans le tableau 15.

L'âge moyen des patients était de 74,3 ans.

Il y avait 38% de femmes et 62% d'hommes.

Le score NIHSS moyen à l'inclusion des patients était de 3.62 et le score de Rankin modifié moyen était de 2.24.

68 % des patients étaient porteurs de troubles cognitifs dont 32% de troubles cognitifs mineurs, 58% de troubles cognitifs modérés et 10% de troubles cognitifs majeurs ; selon les critères du DSM5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition (American, Psychiatric Association, 2013) ) (64)

Tous les patients inclus dans notre étude étaient porteurs d'une FA non valvulaire. 56% d'entre eux étaient porteurs d'une FA permanente et 44% d'entre eux étaient porteurs d'une FA paroxystique ou persistante.

La FA était associée à une insuffisance cardiaque dans 44% des cas.

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire des patients, 94% des patients étaient hypertendus, 28% des patients étaient diabétiques, 56% des patients étaient dyslipidémiques, 24 % des patients étaient tabagiques, 18% des patients étaient éthyliques chroniques, 26 % des patients étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique, 8% des patients souffraient d'une AOMI et 52% des patients avaient un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT.

64% des patients étaient porteurs d'un haut risque cardio-vasculaire c'est-à-dire porteurs d'un diabète et/ou d'une maladie vasculaire (coronaropathie, AOMI) et/ou score de risque de décès d'origine cardio-vasculaire à 10 ans adapté à la population européenne SCORE >5%.

Le score CHAD2DS2-VASC moyen des patients était de 4.7 et le score HAS-BLED moyen était de 4.02.

Le score HAS-BLED moyen des patients était de 4.02.

Tableau 15: Caractéristiques générales des patients (n=50)

(les valeurs sont exprimées en moyenne +/- écart-type ou en valeur absolue n (%))

Caractéristiques générales des patients (n=50)		
Age (années)	74.3 +/- 8.4	
Age < 65 ans	5 (10%)	
Age 65-74 ans	21 (42%)	
Age >75 ans	24 (48%)	
Sexe masculin	31 (62%)	
NIHSS	3.62 +/- 4.3	
mRS	2.24 +/- 1.53	
Troubles cognitifs	34 (68%)	
Aucun	16 (32%)	
Modérés	29 (58%)	
Majeurs	5 (10%)	
Fibrillation auriculaire	50 (100%)	
Permanente	28 (56%)	
Paroxystique / persistante	22 (44%)	
Insuffisance cardiaque	22 (44%)	
HTA	47 (94%)	
Diabète	14 (28%)	
Antécédent d'infarctus cérébral ou d 'AIT	26 (52%)	
Maladie vasculaire		
Coronaropathie	12 (26%)	
AOMI	3 (8%)	

Dyslipidémie	28 (56%)
Tabagisme	12 (24%)
Ethylisme	9 (18%)
Score CHA2-DS2-Vasc	4.7 +/- 1.3
0	0 (0%)
1	0 (0%)
2	1 (2%)
3	9 (18%)
4	15 (30%)
5	10 (20%)
6	9 (18%)
7	6 (12%)
8	0 (0%)
9	0 (0%)
Score HAD-BLED	4.02 +/- 0.96
0	0 (0%)
1	0 (0%)
2	1 (2%)
3	15 (30%)
4	20 (40%)
5	10 (20%)
6	4 (8%)
Haut risque cardio-vasculaire	32 (64%)
Diabète	11 (22%)
Maladie vasculaire	15 (30%)
Risque SCORE > 5%	10 (20%)

# B- Contre-indication d'ordre neurologique au traitement anticoagulant oral

Les contre-indications définitives d'origine neurologique retenues à l'anticoagulation orale sont détaillées dans le tableau 16 et la figure 26. Elles consistaient en :

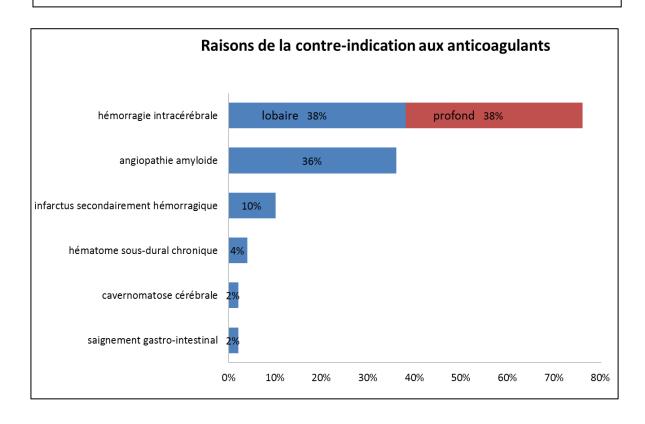
- Un antécédent ou une hémorragie intracérébrale spontanée récente pour 76% des patients, survenue sous anticoagulants pour 66% des patients, profonde pour 38% des patients ou lobaire pour 38% des patients.
- Un infarctus cérébral avec remaniement hémorragique sévère pour 10% des patients.
- Une angiopathie amyloïde probable pour 32% des patients ou possible pour 4% des patients selon les critères de la classification de Boston détaillées ci-dessus (II.E.3.b)
- Un hématome sous-dural chronique pour 4% des patients.
- Une cavernomatose cérébrale pour 2% des patients

Pour certains patients, il était retrouvé plus d'une contre-indication neurologique au traitement anticoagulant. Ainsi, 9 patients avaient un antécédent d'hématome lobaire et étaient porteurs d'une angiopathie amyloïde probable. 1 patient avait un antécédent d'hémorragie sous-arachnoïdienne et était porteur d'une angiopathie amyloïde probable. 1 patient avait un antécédent d'infarctus cérébral secondairement hémorragique avec une angiopathie amyloïde probable. 1 patient était porteur d'une cavernomatose cérébrale et avait un antécédent d'hémorragie digestive sous AVK. Un patient n'avait pas de contre-indication neurologique aux anticoagulants mais a été hospitalisé dans notre service en raison d'un infarctus cérébral sur une FA non anticoagulée à cause de lourd antécédents hémorragiques au niveau gastro-intestinal.

Tableau 16: Contre-indications au traitement anticoagulant oral (n (%))

Contre-indications au traitement anticoagulant oral		
Hémorragie cérébrale	38 (76%)	
Sous traitement anticoagulant	33 (66%)	
Hémorragie profonde	19 (38%)	
Hémorragie lobaire	19 (38%)	
Angiopathie amyloïde	18 (36%)	
Probable	16 (32%)	
Possible	2 (4%)	
Infarctus cérébral avec remaniement hémorragique sévère	5 (10%)	
Hématome sous-dural chronique	2 (4%)	
Cavernomatose cérébrale	1 (2%)	
Saignement gastro-intestinal sévère	1 (2%)	

Figure 26: Raisons de la contre-indication au traitement anticoagulant



# C- Détails de la procédure d'exclusion de l'auricule gauche

Ces détails sont résumés dans le tableau 17.

L'intervention a duré en moyenne 60 minutes.

L'implantation de la prothèse auriculaire gauche a été réalisée avec succès dans 100% des cas.

Le dispositif d'exclusion de l'auricule gauche était une prothèse de type Amplatzer Cardiac Plug® (ACP) dans 90% des cas avec un diamètre moyen de 23.8mm et de type Watchman® dans 10% des cas avec un diamètre moyen de 27.6mm.

#### Tableau 17 : Détails de l'intervention

Détails de l'intervention		
Durée de la procédure – médiane (intervalle interquartile) (min)	60 (55-67.5)	
Succès de l'implantation	50 (100%)	
Dispositif d'exclusion de l'auricule gauche		
ACP ®	45 (90%)	
Watchman ®	5 (10%)	
Diamètre de la prothèse – moyenne +/- écart type (mm)		
ACP®	23.8 +/-3.6	
Watchman®	27.6 +/- 3.2	

# **D-** Complications post-procédurales

Des complications péri-procédurales (dans les 7 jours suivant l'implantation du dispositif) ont eu lieu chez 6% des patients. (Tableau 18). Elles étaient à type de :

- Hémopéricarde (ou tamponnade) ayant nécessité un drainage chirurgical chez 1 patient.
- Thrombus sur la prothèse d'exclusion auriculaire gauche chez 1 patient.
- Hématomes au point de ponction fémoral ayant causé une chute de plus de 2 points d'hémoglobine et ayant nécessité une transfusion sanguine chez 1 patient.

Tableau 18: Complications post-procédurales (< 7jours) (n (%))

Complications post-procédurales		
Décès	0 (0%)	
Tamponnade	1 (2%)	
Embolisation de la prothèse	0 (0%)	
Thrombus sur la prothèse	1 (2%)	
Infarctus cérébral/ AIT	0 (0%)	
Hématome fémoral provoquant une perte > 2g/dL d'hémoglobine	1 (2%)	

# **E-** Suivi des patients

La durée moyenne entre l'instant où l'indication d'une réalisation d'exclusion percutanée de l'auricule gauche a été posée et la date de la réalisation de l'intervention était en moyenne de 3.54 mois.

La durée totale de suivi des patients a été en moyenne de 12 mois.

Le suivi en imagerie cardiaque, à 3 mois de l'intervention, date à laquelle on s'attend à une épithélialisation complète du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche et donc à une prothèse totalement fonctionnelle, était réalisé à l'aide d'un scanner cardiaque ou d'une ETO dans 94% des cas.

Le délai moyen de la réalisation de ces examens a bien été de 3 mois après la réalisation de l'intervention.

Un scanner cardiaque a été réalisé chez 82% des patients et une ETO complémentaire (réalisée en cas de suspicion de thrombus sur le scanner cardiaque) a été réalisée chez 12% des patients.

3 patients n'ont eu ni TDM cardiaque ni ETO à 3 mois de l'intervention. En effet, deux patients sont décédés avant ce délai de 3 mois et un patient, porteur d'une démence sévère, était trop agité pour bénéficier de l'un ou de l'autre de ces examens. Pour information, les ETT de ce patient, réalisées un mois et un an après l'intervention étaient normales.

Les données sur le suivi de patients sont résumées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Suivi des patients

(les données sont exprimées en (moyenne +/- écart type) ou n (%))

Suivi des patients		
Délai entre l'indication et la réalisation de la procédure (mois)	3.54 +/- 1.8	
Durée totale de suivi (mois)	12 +/- 7.8	
Imagerie cardiaque à 3 mois (TDM cardiaque et/ou ETO)	47 (94%)	
Délai effectif de la réalisation de l'imagerie cardiaque à 3 mois (mois)	3 (3 - 3.75)	
TDM cardiaque	41 (82%)	
ЕТО	6 (12%)	

# F- Gestion du traitement antithrombotique au décours de l'intervention

18 % des patients ont reçu de l'aspirine pendant 6 mois après l'intervention alors que 8% des patients ont reçu de l'aspirine pendant 12 mois après l'intervention. 68% des patients ont gardé un traitement par aspirine au long du fait d'un risque thrombotique élevé en raison d'un haut risque cardio-vasculaire.

1 patient a reçu un traitement par double anti agrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel pendant 6 mois. Il s'agissait d'un patient pour qui la formation d'un thrombus sur la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche avait été suspectée sur la TDM cardiaque réalisée 6 mois après l'intervention. Ce thrombus avait disparu sur l'ETO réalisée 12 mois après l'intervention, permettant un relai par simple anti-agrégation plaquettaire.

1 patient a reçu un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) de type calciparine à dose curative pendant un mois après l'intervention. Il s'agissait d'un patient pour qui s'était formé un thrombus sur la face atriale du septum inter-auriculaire après la ponction trans-septale. Sur l'imagerie de contrôle à un mois, ce thrombus avait disparu ; le traitement par calciparine avait donc été interrompu.

Enfin, 1 patient a reçu un traitement par AVK de type warfarine après l'intervention. Il s'agissait d'un patient pour qui avait été diagnostiquée une embolie pulmonaire sur un scanner thoracique réalisé 6 mois après l'intervention. Le patient avait été traité par warfarine pendant 6 mois, relayé par un traitement par aspirine au long cours. (Tableau 20)

Tableau 20 : Traitement anti thrombotique après l'intervention (n (%))

Traitement antithrombotique au décours de l'intervention		
Aspirine pendant 6 mois	9 (18%)	
Aspirine pendant 12 mois	4 (8%)	
Aspirine au long cours	34 (68%)	
Aspirine + Clopidogrel pendant 6 mois	1 (2%)	
HBPM (Calciparine) pendant 1 mois	1 (2%)	
AVK (Warfarine) pendant 6 mois	1 (2%)	

# G- Evolution clinique des patients et complications à distance de l'intervention

# 1-Complications au niveau de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche

Concernant le suivi en imagerie de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche, une fuite péri prothétique (passage de produit de contraste de l'oreillette gauche vers l'auricule gauche en scanner cardiaque injecté réalisé 3 mois après l'intervention) a été détectée chez 36% des patients. Aucun patient porteur d'une fuite n'a présenté d'infarctus cérébral au cours de son suivi.

Un thrombus au contact de la prothèse auriculaire gauche a été détecté chez 1 patient. Il s'agissait d'un patient pour qui ce thrombus au contact de la prothèse a été diagnostiqué sur le scanner cardiaque réalisé 6 mois après l'intervention. Le patient a été mis sous double-anti agrégation plaquettaire et le thrombus avait disparu sur l'ETO de contrôle réalisée 12 mois après l'intervention. Le patient n'a pas présenté d'infarctus cérébral dans son évolution.

Enfin, le dispositif a embolisé chez 1 patient. Le patient victime de cette embolisation du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche est décédé (cas détaillé ci-dessous). (Tableau 21)

*Tableau 21 : Complications au niveau de la prothèse auriculaire gauche (n (%))* 

Complications au niveau de la prothèse auriculaire gauche		
Fuite péri-prothétique	17 (36%)	
Thrombus au niveau de la prothèse	1 (2%)	
Embolisation de la prothèse	1 (2%)	

## 2-Evolution clinique des patients

Concernant l'évolution clinique des patients, le score de Rankin modifié moyen à 3 mois de la procédure était de 2.24 alors que le score de Rankin modifié moyen à un an de la procédure était de 2.44. L'aggravation du score de Rankin modifié à un an de la procédure est surtout due au décès d'une patiente survenu 6 mois après l'intervention ; son score de Rankin modifié étant passé de 2 lors du suivi à 3 mois à 6 lors du suivi à un an.

Le pronostic clinique des patients a été marqué par 6% d'AVC survenus après l'intervention, dont 4% d'AVC ischémique et 2% d'AVC hémorragique.

Les 2 AVC ischémiques étaient des infarctus cérébraux « mineurs » (aggravation du score NIHSS < 3), respectivement à 3 semaines (infarctus sylvien gauche chez une femme de 71 ans) et 2 mois (oblitération de l'artère centrale de la rétine chez un homme de 74 ans) post-procédure.

L'AVC hémorragique est survenu chez une femme de 70 ans 6 mois après la procédure et a conduit à son décès.

Le pronostic clinique a également été marqué par 3 décès.

Le premier décès est survenu chez une femme de 70 ans à 6 mois post-procédure par hématome intra parenchymateux alors qu'elle était sous traitement anti-thrombotique par aspirine. Il s'agissait d'une patiente porteuse d'une angiopathie amyloïde.

Le second décès est survenu chez un homme de 71 ans à 2 mois post-procédure. Lors du contrôle échographique systématique effectué à un mois post-procédure, a été mis en évidence une migration asymptomatique du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche dans le ventricule gauche. La recapture du dispositif par voie percutanée a été tentée 2 semaines plus tard mais s'est révélée impossible et s'est compliquée d'une migration du dispositif dans l'aorte, provoquant au passage une dissection aortique étendue. L'intervention a été aussitôt convertie en laparotomie mais qui s'est malheureusement compliquée d'un choc hémorragique et du décès du patient quelques heures plus tard en réanimation.

Le troisième décès est survenu chez une patiente de 69 ans retrouvée inconsciente à son domicile par le SAMU en arrêt-cardio-respiratoire un peu plus d'un mois après la réalisation de l'intervention. Les tentatives de réanimation se sont soldées par un échec et la patiente est décédée à son domicile. Il n'y a pas eu d'examen complémentaires ni d'autopsie réalisée. La cause du décès est donc inconnue. Néanmoins, la patiente présentait une sensation de malaise depuis 24 heures. Nous pouvons donc émettre plusieurs hypothèse : AVC ischémique ou hémorragique, cardiopathie, embolie pulmonaire, encéphalopathie hypertensive (antécédent d' HTA sévère). Chez cette patiente, il est donc impossible de conclure à un lien de causalité avec la fermeture de l'auricule gauche. La patiente avait eu une consultation de cardiologie et une ETT à un mois de l'intervention qui s'étaient révélées sans particularité.

Les données concernant l'évolution clinique des patients à distance de l'intervention sont résumées dans le tableau 22.

Tableau 22: Evolution clinique et complications cliniques à distance de l'intervention (moyenne +/- écart type ; (n (%))

Evolution clinique des patients et complications à distance de l'intervention		
Score de Rankin modifié à 3 mois (n=50)	2.24 +/- 1.8	
Score de Rankin modifié à 12 mois (n=36)	2.44 +/- 1.59	
AVC tous types	4 (8%)	
Infarctus cérébral	2 (4%)	
Hémorragie cérébrale	1 (2%)	
Décès	3(6%)	

# 2 Comparaison entre les taux constatés et estimés d'événements thromboemboliques et hémorragiques

D'une part, le score CHAD2-DS2-VASc moyen des 50 patients de notre étude était de 4.7 soit un risque annuel embolique de 6.07%. Or, le taux d'événements thromboemboliques constatés dans notre population avec un suivi moyen de un an était de 4% (2 infarctus cérébraux). (Tableau 23). Nous pouvons donc conclure que dans notre population de patients, la réduction du risque d'événements thromboemboliques chez les patients bénéficiant d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche était de 34% par rapport aux patients ne bénéficiant pas de cette intervention et ne recevant pas de traitement anticoagulant. Ces résultats étaient significatifs (p<0.0001). (Figure 28)

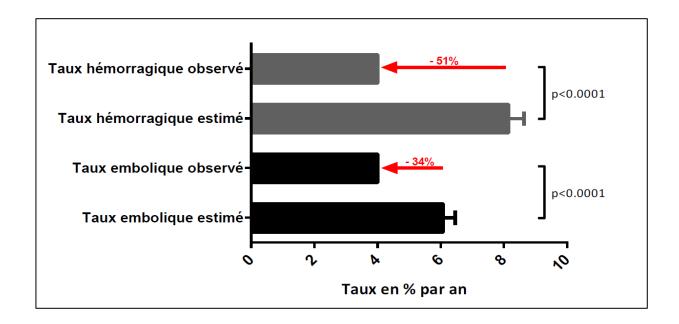
D'autre part, le score HAS-BLED moyen des patients était de 4 soit un risque annuel hémorragique de 8.14%. Or, le taux d'événements hémorragiques constatés dans notre population avec un suivi moyen d'un an était de 4% (une hémorragie au point de ponction fémoral avec une chute de 4g/dL du taux d'hémoglobine et une hémorragie intracérébrale fatale). (Tableau 23). Nous pouvons donc conclure que dans notre population de patients, la réduction du risque d'événement hémorragiques chez les patients bénéficiant d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche était de 51% par rapport aux patients ne bénéficiant pas de cette intervention et recevant un traitement anticoagulant. Ces résultats étaient significatifs (p<0.0001) (Figue 27)

Tableau 23 : Comparaison du taux constaté par rapport au taux estimé d'évènements thromboemboliques et hémorragiques

Comparaison du taux constaté par rapport au taux estimé d'évènements thromboemboliques et		
hémorragiques		
Taux annuel moyen d'évènements thromboemboliques estimés par le score CHA2-DS2-VASc	6.07%	
Taux annuel d'évènements thromboemboliques observés	4%	
Taux annuel moyen d'évènements hémorragiques estimés par le score HAS-BLED	8.14%	
Taux annuel d'évènements hémorragiques observés	4%	

Figure 27 : Réduction de risques ischémiques et hémorragiques chez les patients bénéficiant d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche

(les flèches rouges indiquent la réduction du risque hémorragique et ischémique : taux estimé – taux observé)



#### IV- DISCUSSION

# A- Originalité de notre étude

# 1- Une large cohorte monocentrique française de patients ayant subi un AVC

Notre cohorte constitue à ce jour et à notre connaissance la plus large population française monocentrique de patients ayant subi un AVC et ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche.

Il s'agit de la première étude permettant de démontrer l'efficacité, la faisabilité et la sécurité de la procédure de fermeture de l'auricule gauche dans une population de patients ayant présenté un AVC.

En effet, les études de cohortes précédemment rapportées dans la littérature, comme les études ASAP (59) et de Tzikas et al. (56) constituant les plus grosses cohortes de patients n'ayant pas reçu d'anticoagulation systématique au décours de la procédure, se différentient de notre population car :

Elles n'ont pas inclus spécifiquement des patients avec AVC, et aucunes analyse de sous-groupe n'a été réalisée dans cette population à risque de récidive embolique (pour les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique) et hémorragique (pour les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracérébrale) particulièrement élevé. Les études sur l'exclusion percutanée de l'auricule gauche déjà publiées, incluaient des patients ayant une contre-indication formelle et définitive au traitement anticoagulant en raison d'un risque hémorragique trop important qu'il soit neurologique mais aussi digestif, urologique ou lié à une difficulté de gestion à domicile du traitement anticoagulant (isolement social...). Or, nous avons limité notre étude aux patients présentant uniquement une contre-indication d'ordre neurologique au traitement anticoagulant en raison d'un risque hémorragique cérébral trop important, afin de mieux cerner l'efficacité et les complications liées à la procédure d'exclusion

percutanée de l'auricule gauche chez ce type de patients. Ceci correspond en effet aux patients que nous suivons en routine dans notre pratique de la spécialité de pathologie neurovasculaire.

- Les patients étaient mis sous double anti-agrégation plaquettaire au décours de la procédure à la place du traitement anticoagulant pour prévenir le risque thromboembolique péri-procédural et dans les premiers mois suivant l'intervention, en attente de l'épithélialisation complète de la prothèse comme c'est le cas dans l'étude de Tzikas et al. (56) et l'étude ASAP (59)

# 2-Une mono-anti-aggrégation plaquettaire au décours de la procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche

Les patients ayant bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche au CHU de Bordeaux constituent la première cohorte française de patients ayant bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche suivie d'une mono-antiagrégation plaquettaire (à savoir sans anticoagulation ni double anti agrégation plaquettaire au décours de la procédure) en raison d'une contre-indication formelle d'ordre neurologique aux anticoagulants.

En effet, lors des premières études démontrant le bénéfice de cette procédure dont l'étude pivot PROTECT-AF, les patients recevaient au décours de l'intervention, un traitement anticoagulant par warfarine pendant au moins quarante-cinq jours.

Deux autres études, les études ASAP et PREVAIL et de Tzikas et al., ont récemment démontré la faisabilité de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche sans anticoagulation au décours. (56, 59, 60).

Dans les études antérieures, le traitement antithrombotique à type de double anti-agrégation plaquettaire par aspirine 80 à 100mg/j et clopidogrel 75mg/j était prescrit aux patients pour une durée de un et 6 mois après l'intervention relayé ensuite par un traitement par aspirine seule. Cependant, ce traitement augmente le risque hémorragique et a récemment été associé à de sévères hémorragies intracérébrales après l'implantation de la prothèse auriculaire gauche. (65, 66). Un large essai clinique, l'étude ACTIVE, a démontré que le risque d'hémorragie

majeure avec une double anti-agrégation plaquettaire était deux fois plus élevé que celui d'hémorragie majeure sous aspirine seule, surtout pour ce qui concerne les hémorragies intracrâniennes (0.4% versus 0.2% par an respectivement, RR=1.87; 95%IC:1.19-2.94, p=0.006) (14) alors que cet essais excluait les patients avec antécédent d'hémorragie intracérébrale, ce qui suggère que le risque d'hémorragie intracérébrale aurait été beaucoup plus important si les patients avec un antécédent d'hémorragie intracérébrale avaient été inclus. Ces deux résultats et l'absence de consensus concernant le traitement anti thrombotique approprié après une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche devrait nous encourager à entreprendre une étude afin de déterminer la stratégie optimale concernant le traitement antithrombotique à utiliser après une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche.

Contrairement aux études de Tzikas et al. et l'étude ASAP où les patients sont mis sous double anti agrégation plaquettaire au décours de l'intervention, il nous paraissait très risqué d'introduire un tel traitement chez les patients de notre population; la plupart ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale avec pour plusieurs d'entre eux, une suspicion d'angiopathie amyloïde sous-jacente. (56, 59)

A noter que s'il n'y a à ce jour aucune publication sur le risque hémorragique d'un patient porteur d'une angiopathie amyloïde cérébrale sous double antiagrégation plaquettaire, une publication a démontré que l'aspirine seule était un facteur de risque indépendant de récidive d'hémorragie lobaire. (67)

# 3-Une procédure d'inclusion et de suivi standardisée

### a- Discussion multidisciplinaire

L'originalité de notre travail consistait également dans le fait que nous avons mis en place dès octobre 2013 une réunion de concertation multidisciplinaire (conformément aux nouvelles recommandations HAS de juillet 2014 sur la Fermeture Percutanée de l'Auricule Gauche (43)) comprenant l'ensemble de l'équipe médicale du service d'Unité Neurovasculaire ainsi

que l'opérateur : le chef de service de chirurgie cardiaque pédiatrique du CHU de Bordeaux afin de discuter pour chaque candidat potentiel à une fermeture percutanée de l'auricule gauche le rapport bénéfice-risque et l'indication d'une telle procédure.

### b- Critères d'inclusion des patients

Les patients suivis dans notre cohorte étaient tous porteurs d'une FA non valvulaire avec indication d'un traitement anticoagulant oral au long cours.

Mais, contrairement aux études précédemment citées sur la fermeture de l'auricule gauche, nous avons inclus uniquement les patients ayant présenté un AVC et ayant principalement une contre-indication d'ordre neurologique au traitement anticoagulant oral au long cours (seul un patient avait une contre-indication d'ordre gastro-entérologique au traitement anticoagulant).

Ainsi, nous n'avons pas retenu dans notre analyse, les patients ayant bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche pour une contre-indication au traitement anticoagulant oral de type : risque de chute, difficulté isolée de gestion des AVK...

Dans le tableau 24, sont résumées les principales caractéristiques des patients inclus dans les études antérieures sur la fermeture percutanée de l'auricule gauche chez des patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant (étude ASAP et étude de Tzikas et al.) et celles des patients inclus dans la cohorte du CHU de Bordeaux. (56, 59)

Tableau 24 : Principales caractéristiques des patients inclus dans les études antérieures sur la fermeture percutanée de l'auricule gauche chez des patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant et de ceux inclus dans la cohorte du CHU de Bordeaux

	ASAP Study	Tzikas eurointervention	Cohorte du CHU de
		2015	Bordeaux
Age (ans)	72,5 +/- 7.4	75 +/- 8	74,3 +/- 8.4
Sexe masculin	64%	62%	62%
Score CHA2-DS2-VASc moyen	4.4 +/- 1.7	4.5 +/- 1.6	4.7 +/- 1.3
Score HAS-BLED moyen	-	3.1 +/- 1.2	4.02 +/- 0.96
Antécédent d'infarctus cérébral	40.7%		52%
ou d'AIT			
HTA	94.7%	87%	94%
Diabète	32.0%	29%	28%
Insuffisance cardiaque	28.7%	26%	44%

### c- Procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche

Deux opérateurs réalisaient la procédure de fermeture percutanée dans notre centre : le Pr J.B Thambo pour le cathétérisme et le Dr X. Iriart pour le guidage en ETO. L'avantage de ceci était une meilleure expérience des opérateurs dans ce domaine.

L'intervention était réalisée sous anesthésie générale. Bien qu'il s'agisse d'une procédure endovasculaire, ceci était obligatoire pour des problèmes de tolérance car le patient bénéficiait d'une ETO pendant toute la durée de l'intervention, soit pendant une durée minimale d'une heure. Notre problématique était de faire subir une anesthésie générale à nos patients souvent âgés et polypathologiques.

Une des pistes futures semble résider dans l'utilisation de l'échographie intracardiaque perprocédurale en alternative à l'ETO per-opératoire. En effet, deux centres ont récemment montré que l'échographie intracardiaque peropératoire était capable de réaliser les mêmes tâches que l'ETO peropératoire pendant la réalisation de la fermeture percutanée de l'auricule gauche à l'aide du dispositif Amplatzer Cardiac Plug ® : mesure des dimensions de l'auricule gauche, guidage de la ponction transseptale et de la mise en place et de la stabilité du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche. (68)

Contrairement aux études antérieurement publiées sur la fermeture de l'auricule gauche où un seul des deux dispositif était utilisé, les deux types de prothèses (Watchman ® et Amplatzer Cardiac Plug®) ont été utilisées chez nos patients.

Enfin, conformément aux dernières recommandations HAS de juillet 2014, cette intervention était réalisée dans un centre disposant d'un plateau de chirurgie cardio-thoracique ainsi que d'une réanimation cardiaque. (43)

### d- Suivi des patients

#### Suivi cardiologique avec TDM thoracique

Les patients étaient revus par un cardiologue à un mois, 3 mois et un an après la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche.

A cette occasion, ils bénéficiaient d'une ETT de contrôle, d'un scanner thoracique de contrôle (lors de la visite à un mois de l'intervention) afin de vérifier l'étanchéité de la prothèse auriculaire gauche, sa position, ainsi que l'éventuelle présence de thrombi intracardiaques. En cas de doute, une ETO de contrôle était pratiquée.

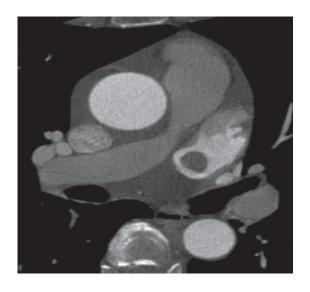
La réalisation d'un scanner thoracique la veille de l'intervention et un mois après était préférée à l'ETO de contrôle pour plusieurs raisons dont les principales étaient : une meilleure détection de thrombi intracardiaques, un caractère moins invasifs et une meilleure tolérance de l'examen par le patient.

En effet, l'échocardiographie transoesophagienne est aujourd'hui la technique de référence pour l'identification d'un thrombus intra-cavitaire, et particulièrement de l'auricule gauche. Néanmoins, en pratique quotidienne, ce diagnostic est souvent posé à l'occasion d'un scanner thoracique injecté, en particulier chez le sujet âgé, et ce du fait de l'amélioration considérable de la résolution spatiale et temporelle des scanners récents. (69)

Le diagnostic de thrombus de l'auricule gauche est souvent évident en scanner synchronisé à l'ECG devant une image de soustraction focale endoluminale adhérente à la paroi. Un diagnostic faussement positif par non opacification de l'auricule est possible quand l'atrium et l'auricule gauches sont dilatés et en stase sanguine (fibrillation auriculaire, rétrécissement aortique, insuffisance mitrale).

Figure 28:

Thrombus de l'oreillette gauche et de l'auricule gauche en scanner coronaire 64 détecteurs réalisé avec synchronisation rétrospective à l'ECG (70)

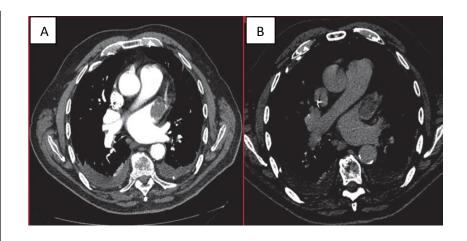


Quand l'auricule est large et hypodense, il est recommandé de réaliser un deuxième passage à 5 minutes: en cas de stase, on observe une homogénéisation du produit de contraste et en cas de thrombus, l'image de soustraction persiste. (71)

Figures 29 et 30:
Thrombus
auriculaire gauche
en scanner 16
barrettes (70)

-A : Acquisition au temps artériel

-B : Seconde hélice réalisée au temps tardif



En dehors de la stase de produit de contraste, il existe peu de diagnostics différentiels. Le myxome pose rarement problème car il est intra-atrial et possède un pédicule le reliant au foramen ovale. De même, une tumeur maligne primitive ou secondaire peut occuper l'auricule, mais elle donne lieu à un effet de masse de distinction aisée. L'auricule doit enfin être distingué de la veine pulmonaire supérieure gauche qui lui est adjacente.

La génération actuelle des scanners multidétecteurs permet une analyse optimale de l'auricule quand une synchronisation ECG est utilisée, et une étude correcte est souvent suffisante en mode hélicoïdal non synchronisé.

Le diagnostic de thrombus auriculaire gauche peut également être évoqué sur une IRM, et en particulier en angiographie en écho de gradient 3D avec injection de gadolinium; néanmoins, cette technique possède une moindre résolution spatiale, et ces séquences visualisent surtout le produit de contraste aux dépens de l'analyse de la paroi, bien meilleure en scanner. (69)

Par ailleurs, l'occasion de ces consultations de cardiologie étaient également discuté la poursuite ou non du traitement antiagrégant plaquettaire en fonction des facteurs de risque cardio-vaculaires préexistants du patient.

#### Suivi neurologique

Tous les patients inclus avant octobre 2013 ont été revus en consultation par un neurologue ou contactés par téléphone. A partir de novembre 2013, un suivi spécialisé de neurologie vasculaire a été réalisé 3 mois et 1 an après la réalisation de la fermeture percutanée de l'auricule gauche; ce qui constituait une autre originalité de notre étude par rapport aux études antérieures sur l'exclusion percutanée de l'auricule gauche où seul un suivi cardiologique était réalisé.

Ce suivi permettait de détecter les complications neurologiques post-interventionnelles pouvant faire évoquer la survenue d'un accident ischémique cérébral. Ceci permettait de dépister avec une meilleure sensibilité des complications neurologique se manifestant par des symptômes neurologiques mineurs (sensation vertigineuse, déficit sensitif et/ou moteur modéré et transitoire...) qui auraient pu ne pas être détectées par un médecin non-neurologue.

Ainsi, au moindre symptôme neurologique post-interventionnel rapporté par le patientn une IRM encéphalique de contrôle était systématiquement réalisée à la recherche d'une lésion ischémique récente.

A l'occasion de cette consultation de neurologie était également discuté la poursuite ou non du traitement antiagrégant plaquettaire en fonction des facteurs de risque cardio-vasculaires préexistants du patient.

#### Avantages et inconvénients du suivi combiné « neuro-cardiologique »

Ce suivi combiné comportait plusieurs avantages.

Tout d'abord, il permettait une meilleure détection des événements indésirables. Par exemple, si le cardiologue interventionnel suspectait une complication thromboembolique cérébrale lors de sa première consultation de suivi du patient ou lors des consultations suivantes, l'équipe de neurologie était à sa disposition pour discuter du dossier du patient et proposer une conduite à tenir thérapeutique.

Ensuite, ce suivi permettait une discussion multidisciplinaire sur la conduite à tenir en cas de complications cardiologiques ou neurologique précédant ou suivant la réalisation de l'intervention.

Enfin il permettait une meilleure approche de la gestion du traitement antiagrégant plaquettaire au décours de l'intervention; la question se posant la plus fréquemment éatnt celle de sa poursuite au long cours. Par exemple, la poursuite d'un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours proposée par le cardiologue du fait des facteurs de risque cardiovasculaire du patient pouvait être déconseillée par l'équipe de neurologie du fait d'un risque hémorragique cérébral, comme c'est le cas pour l'angiopathie amyloïde, entre autres.

Néanmoins, ce suivi combiné comportait également quelques désavantages.

En effet, il était réalisé sur plusieurs sites : l'hôpital cardiologique du CHU de Haut-Lévêque sur la commune de Pessac (33) pour le suivi par le cardiologue interventionnel et le CHU de Pellegrin sur la commune de Bordeaux pour le suivi neurovasculaire. Ceci posait des difficultés organisationnelles, de transport et une pénibilité supplémentaire pour des patients souvent âgés et polypathologiques ainsi que pour leur famille.

# B- Les contre-indications d'ordre neurologique au traitement anticoagulant

#### 1-Un choix difficile

Différentes études ont montré le faible risque de complications thromboemboliques lors de l'arrêt et de la réversion du traitement anticoagulant à la phase aigüe et dans le mois suivant la survenue d'une hémorragie intracérébrale. Les recommandations concernant la poursuite du traitement anticoagulant après la survenue d'une hémorragie intracérébrale sont résumée dans l'article « Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack » paru dans la revue Stroke en 2011 et réactualisé en 2014 (72, 73) ainsi que dans l'article « Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrage » paru dans Stroke en 2015.

Dans une étude analysant 141 patients traités pour une hémorragie intracérébrale survenue sous warfarine, et pour lesquels la warfarine avait été stoppée pendant une durée moyenne de 10 jours, le risque de survenue de récidive ischémique durant le premier mois chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire était de 2.6%. (75).

Par ailleurs, dans une autre étude portant sur 768 patients ayant souffert d'une hémorragie intracérébrale et suivis pendant 8 ans, le risque de récidive hémorragique était supérieur pendant la première année suivant l'hémorragie initiale par rapport au risque d'accident cérébral ischémique (2.1% vs 1.3%) et il n'y avait pas de différence par la suite (1.2% vs 1.3%). Dans cette population caucasienne, il semblait que la réintroduction précoce d'un traitement anticoagulant n'était pas bénéfique voire délétère surtout en cas d'hémorragie lobaire. (76)

Ainsi, l'antécédent d'hémorragie cérébrale est la plus fréquente des contre-indications à l'anticoagulation chez les patients en FA, représentant environ 60% des contre-indications au traitement anticoagulant (77). Comme nous l'avons vu précédemment, l'hémorragie cérébrale est le deuxième type le plus fréquent d'AVC, représentant approximativement 20% des AVC

de tous types. Ces patients aux antécédents d'hémorragie intracérébrale peuvent donc représenter une large population de patients éligibles à l'exclusion percutanée de l'auricule gauche.

Cependant, il est important de discuter lesquels de ces patients ont une contre-indication formelle et à long-terme au traitement anticoagulant. Parmi les hémorragies cérébrales, il est important de différentier les hémorragies cérébrales profondes des hémorragies cérébrales lobaires. En effet, le taux de récurrence des hémorragies cérébrales lobaires est deux fois supérieur à celui des hémorragies cérébrales profondes (4.4% versus 2.1% par patient et par an respectivement) (78). Le principal facteur de risque pour la récurrence d'une hémorragie intracérébrale est la localisation lobaire de l'hémorragie cérébrale initiale. Ceci s'explique principalement par le fait que l'hypertension est le mécanisme étiologique le plus important des hémorragies cérébrales profondes et que ce facteur de risque est modifiable; la diminution de la pression artérielle avec une thérapeutique adaptée permettant de faire diminuer le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale. Par contre, l'angiopathie amyloïde est la plus fréquente des causes d'hémorragie cérébrale lobaire chez les patients âgés mais ce facteur de risque hémorragique n'est pas modifiable car il n'y a pas de traitement spécifique pour lutter contre cette maladie neurodégénérative. (79)

Le traitement anticoagulant oral par warfarine après une hémorragie intracérébrale triple presque le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale (80), soulevant la question du bénéfice du traitement anticoagulant pour prévenir le risque thromboembolique de la FA chez les patients ayant déjà un antécédent d'hémorragie cérébrale. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) pourraient aider à prévenir le risque thromboembolique des patients en FA ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale car ils sont associés à une diminution significative du risque d'hémorragie intracérébrale en comparaison au traitement par warfarine (RR : 0.46 : 95%IC : 0.39-0.56) (81). Cependant, nous ne disposons pas à ce jour de données à propos de l'utilisation des NACO chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale. Une étude comparant la reprise de l'apixaban versus rien ou antiagrégant plaquettaire au décours d'une hémorragie cérébrale est en court et devraient apporter des réponses pertinentes à cette question. (82)

En l'absence de résultats sur l'utilisation des NACO chez de tels patients, les recommandations Européennes et Nord-Américaines restent évasives. En effet, les

recommandations européennes stipule que le traitement anticoagulant doit être discuté au cas par cas pour les patients ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale (83) alors que les recommandations américaines sont plutôt en faveur de l'interdiction du traitement anticoagulant chez tous les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracérébrale lobaire alors qu'il peut être envisagé après une hémorragie cérébrale non lobaire. (74, 84)

Figure 31: Recommandations AHA/ASA Stroke 2015

#### **AHA/ASA Guideline**

#### Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Prevention of Recurrent ICH: Recommendations

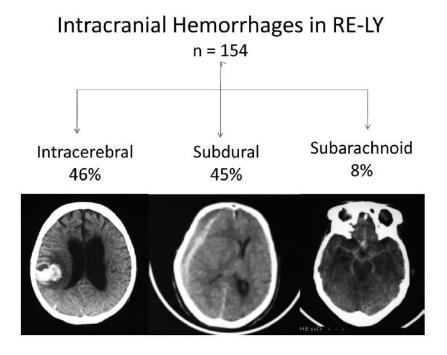
- When stratifying a patient's risk for recurrent ICH
  may affect management decisions, it is reasonable
  to consider the following risk factors for ICH recurrence: (1) lobar location of the initial ICH; (2) older
  age; (3) presence and number of microbleeds on gradient echo MRI; (4) ongoing anticoagulation; and (5)
  presence of apolipoprotein E ε2 or ε4 alleles (Class
  Ha; Level of Evidence B). (Revised from the previous
  guideline)
- 4. Avoidance of long-term anticoagulation with warfarin as a treatment for nonvalvular atrial fibrillation is probably recommended after warfarin-associated spontaneous lobar ICH because of the relatively high risk of recurrence (Class Ila; Level of Evidence B). (Unchanged from the previous guideline)
- Anticoagulation after nonlobar ICH and antiplatelet monotherapy after any ICH might be considered, particularly when there are strong indications for these agents (Class IIb; Level of Evidence B). (Revised from the previous guideline)
- 6. The optimal timing to resume oral anticoagulation after anticoagulant-related ICH is uncertain. Avoidance of oral anticoagulation for at least 4 weeks, in patients without mechanical heart valves, might decrease the risk of ICH recurrence (Class IIb; Level of Evidence B). (New recommendation) If indicated, aspirin monotherapy can probably be restarted in the days after ICH, although the optimal timing is uncertain (Class IIa; Level of Evidence B). (New recommendation)
- The usefulness of dabigatran, rivaroxaban, or apixaban in patients with atrial fibrillation and past ICH to decrease the risk of recurrence is uncertain (Class IIb; Level of Evidence C). (New recommendation)

En pratique, le traitement anticoagulant est redémarré chez uniquement 20% des patients en FA ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale, ce qui laisse une large place au traitement par fermeture percutanée de l'auricule gauche dans cette indication. (85)

Notre problématique était donc de faire la part des choses entre les patients victimes d'une hémorragie intracérébrale sous traitement anticoagulant oral chez qui nous pouvions réintroduire à plus ou moins long terme un traitement anticoagulant oral et ceux chez qui nous estimions que le traitement anticoagulant était contre-indiqué à vie ; cette dernière catégorie de patients relevant donc clairement d'une indication de fermeture percutanée de l'auricule gauche. Pour cela nous nous sommes aidés des facteurs de risque hémorragique intrinsèques

des patients notamment à l'aide du score HAS-BLED (détaillé plus haut) et aussi du type d'événement hémorragique présenté par le patient. Pour cela nous nous sommes appuyés sur les données de l'imagerie cérébrale et surtout de l'IRM encéphalique pour chaque patient de notre étude.

Figure 32: Exemples d'hémorragies cérébrales extraits de l'étude RE-LY (86)



# 2-Hématomes intracérébraux spontanés et Maladie des petites artères cérébrales

### a- Microangiopathie hypertensive et hématome profond

La microangiopathie hypertensive, incluant la lipihyalinose et artériolosclérosse, affecte les petites artères perforantes des noyaux gris centraux et de la substance blanche profonde.

Elle est causée par l'hypertension mais également les autres facteurs de risques vasculaires classiques tels que le diabète, le tabac... (87)

La rupture de ces petites artères abîmées est donc à l'origine d'hématomes profonds localisés au niveau des noyaux gris centraux ou de la substance blanche profonde hémisphérique et du tronc cérébral.

Le traitement anticoagulant par AVK ou NACO est généralement déconseillé dans ce contexte de maladie des petites artères et nous proposions systématiquement une fermeture percutanée de l'auricule gauche à ces patients.

Cependant, il est possible que dans l'avenir, cette sous-population pour laquelle le facteur causal (l'hypertension) est curable, puisse bénéficier de la mise sous NACO. Pour l'instant, aucune étude n'étant publiée sur ce sujet, il nous semble préférable de proposer la fermeture de l'auricule gauche.

# b- Angiopathie amyloïde cérébrale et hématome lobaire

Dans sa forme classique, l'angiopathie amyloïde cérébrale affecte le sujet âgé et est caractérisée par le dépôt progressif de protéine bêta-amyloïde dans la média et l'adventice des petites artérioles et des capillaires au niveau du cortex cérébral, des espaces leptoméningés et de la jonction substance grise-substance blanche.

La rupture de ces petits vaisseaux lésés entraînera donc des hématomes plutôt lobaires.

Il semblerait que par ailleurs que l'angiopathie amyloïde soit responsable de la majorité des hématomes lobaires sous AVK. Ainsi, Rosand et al ont montré que sur 11 hémorragies lobaires survenues sous warfarine, l'angiopathie amyloïde cérébrale était responsable de 7 d'entre elles. (88)

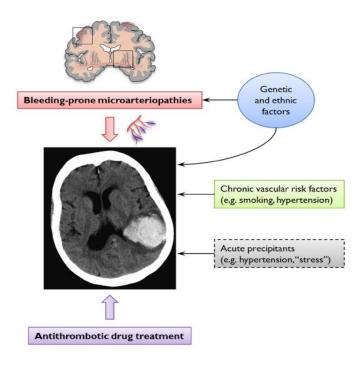
De plus, les patients porteurs de l'allèle e2 et e4 de l'apolipoprotéine E sont porteurs d'un facteur de risque génétique plus important d'hémorragie cérébrale sous AVK. (89, 90)

Les hémorragies lobaires sont celles qui posent donc le plus de risque de récurrence après réinstauration du traitement anticoagulant possiblement à cause de la présence d'une

angiopathie amyloïde sous jacente. Plusieurs études recommandent l'arrêt définitif du traitement anticoagulant après la survenue d'une hémorragie lobaire. (91)

Nous proposions donc également systématiquement la fermeture percutanée de l'auricule gauche à ces patients.

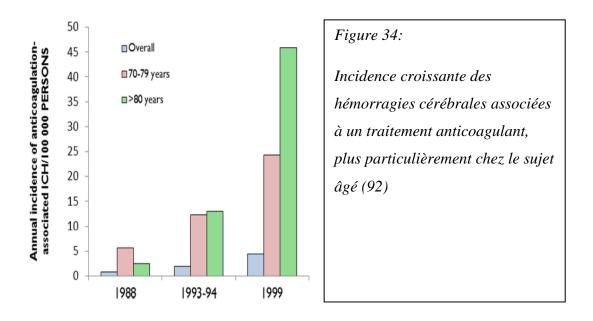
Figure 33: Mécanismes de survenue d'un hématome lobaire chez un patient porteur d'une angiopathie amyloïde cérébrale (92)



# c- Marqueurs IRM prédictifs de risque hémorragique cérébral chez un patient porteur d'une maladie des petites artères cérébrale

#### Les limites du score HAS-BLED

L'utilisation croissante du traitement anticoagulant oral chez une population atteinte de fibrillation auriculaire de plus en plus âgée a été associée à une augmentation dramatique de l'incidence des hémorragies intracérébrales. (93)



Plusieurs indices suggèrent que la maladie des petites artères cérébrales (et en particulier l'angiopathie amyloïde) serait en grande partie impliquée dans cette complication du traitement anticoagulant. En effet, un traitement anticoagulant ne devrait pas être source d'hémorragie intracérébrale si l'intégrité des vaisseaux intracérébraux est respectée.

Un patient est traditionnellement mis sous traitement anticoagulant après évaluation du rapport risque thrombotique versus risque hémorragique à l'aides des scores CHA2-DS2-VASC et HAS-BLED détaillées précédemment. Or, le score HAS-BLED ne prend pas en compte les facteurs de risque hémorragiques visualisés en IRM cérébrale.

A ce jour, nous ne pouvons donc plus nous contenter d'évaluer le risque hémorragique cérébral à l'aide du score HAS-BLED mais nous devons également prendre en compte les données de l'IRM encéphalique. A titre d'exemple, l'étude CROMIS-2, étude européenne multicentrique, étudie les marqueurs IRM témoins d'une maladie des petites artères cérébrales prédictifs de la survenue d'une hémorragie cérébrale chez les patients porteurs d'une FA, anticoagulés après un infarctus cérébral. (94)

Les marqueurs principaux en IRM de la maladie des petites artères sont : la présence d'une leucoaraïose, les microbbleeds (microsaignements) ainsi que la présence d'espaces de Virschow Robin (également appelés espaces périvasculaires) dilatés.

La leucoaraïose ainsi que les microbleeds sont associés à un risque hémorragique non négligeable potentialisé par l'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant.

#### Leucoaraïose

Nous classions les patients porteurs d'une leucoaraïse selon la classification Fazekas proposée par Kim et al. en 2009 et détaillée ci-dessous, en fonction de l'aspect de la substance blanche sur la séquence FLAIR de l'IRM. (95) (Figure 35)

Le substrat pathogénique de cette leucoaraïose est très hétérogène incluant la perte myélinique, la perte axonale, une gliose modérée, des micro-infarctus et la dilatation des espaces péri-vasculaires.

Des études suggèrent que la présence d'une leucoaraïose visible en IRM augmenterait le risque hémorragique cérébrale mais néanmoins de façon modeste. (76, 96)

Figure 35: Classification Fazekas (95). -Images A,D,G: Stade 1, hypersignaux substance blanche périventriculaires -Images B,E,H: Stade 2, hypersiganux diffus mais confluents de substance blanche -Images C,F,I: Stade 3, hypersignaux diffus confluents de la substance blanche.

#### Microbleeds

Les microbleeds ont été mis plus récemment en évidence IRM grâce à l'apport des séquences T2\* et SWI (Susceptibility-Weighted Imaging), et semblent être plus pertinents que la présence et l'étendue de la leucoaraïose pour évaluer le risque hémorragique d'un patient sous anticoagulants.

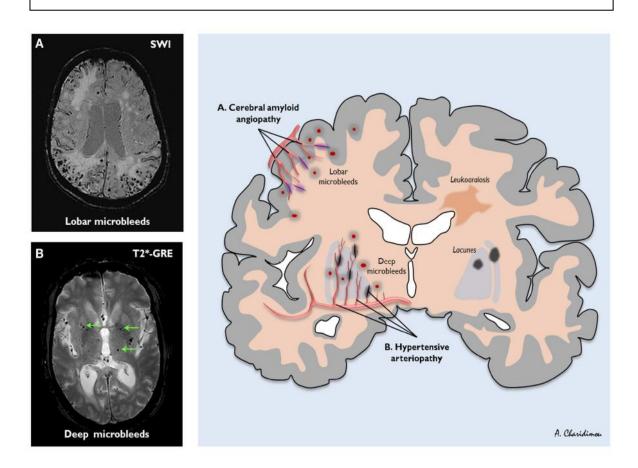
Les microbleeds correspondent en imagerie à des lésions hypointenses arrondies et homogènes non visibles sur les séquences en spin écho conventionnelles. Sur le plan anatomopathologique, ils correspondent à de petites collections de produits dégradés du sang et à des macrophages contenant de l'hémosidérine, adjacents aux petits vaisseaux affectés par la microangiopathie hypertensive ou l'angiopathie amyloïde. (97, 98, 99)

La présence de microbleeds en IRM cérébrale visualisés préférentiellement sur la séquence T2\* (ou écho de gradient) dans notre étude peut donc signifier la présence d'une microangiopathie sous-jacente classiquement dans le cadre de microbleds profonds (noyaux gris centraux, tronc cérébral...) ou d'une angiopathie amyloïde sous-jacente quand ils ont une

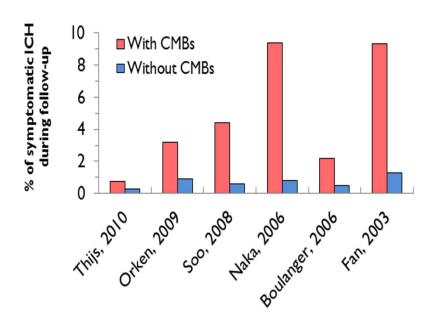
localisation préférentiellement lobaire. Ils font notamment partie des critères de la Classification de Boston permettant de porter un diagnostic de présomption d'angiopathie amyloïde chez un patient non décédé et chez qui l'examen anatomopathologique du parenchyme cérébral n'est pas possible. (100)

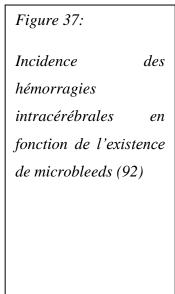
Le mécanisme expliquant le lien entre la présence de microbleeds et la survenue d'une hémorragie cérébrale sous anticoagulants repose sur plusieurs postulats. Tout d'abord, un microbleed reflète une nappe de sang en provenance des petits vaisseaux. Ensuite, la présence de microbleeds est fréquente chez les patients prenant un traitement anticoagulant (patients âgées...). Par ailleurs, les microbleeds ont une évolution dynamique et augmentent progressivement de taille. Enfin, les microbleeds qui augmentent de taille sont généralement encapsulés par des tissus et des facteurs hémostatiques dégradés par le traitement anticoagulant, d'où la génèse d'une hémorragie intracérébrale de plus grande taille et symptomatique. (101, 102, 103, 104)

Figure 36: Distribution topographique des microbleeds et pathologie sous-jacente (92)



Une étude a montré que le risque d'hémorragie cérébrale chez les patients porteurs de microbleeds et recevant un traitement anticoagulant est de 9.3% lorsque des microbleeds sont visualisés à l'IRM alors qu'il est de 1.3% si aucun microbleeds n'est visualisé. (105)





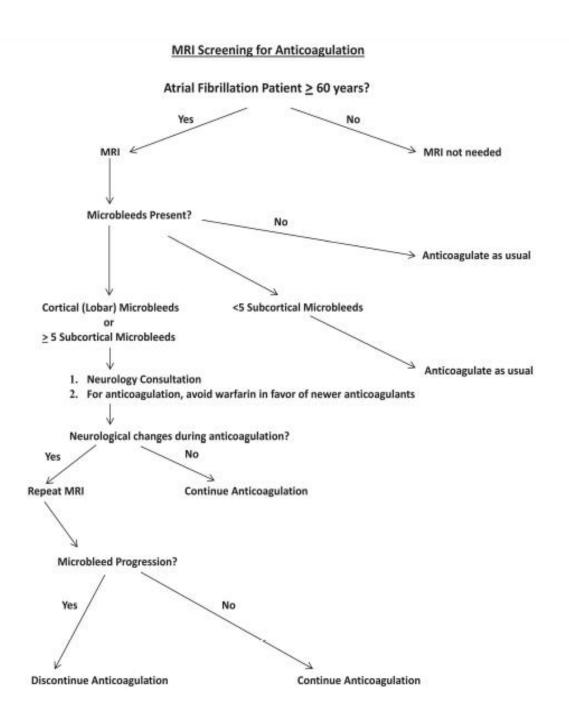
Ce risque hémorragique semble de plus lié à la localisation de ces microbleeds. Strictement lobaires, ils sont hautement évocateurs d'une angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente alors que profonds, ils évoquent plutôt une microangiopathie hypertensive. (106, 107)

Les microbleeds lobaires semblent plus à risque d'hémorragie intraparenchymateuse que les microbleeds profond du fait de la présence d'une probable angiopathie amyloïde sous-jacente. (67, 108, 109)

En effet, le risque d'hémorragie cérébrale mettant en jeu de pronostic vital du patient dépend de la nature de la lésion du petit vaisseau sous-jacent et semblerait plus élevé en cas d'angiopathie amyloïde cérébrale. (110)

Ci-dessous, voici la présentation d'un algorithme publié par Fisher et al. en 2013 permettant de décider de l'instauration ou non d'un traitement anticoagulant chez des patients porteurs d'une fibrillation auriculaire en fonction des facteurs de risque hémorragique en IRM cérébrale. (111)

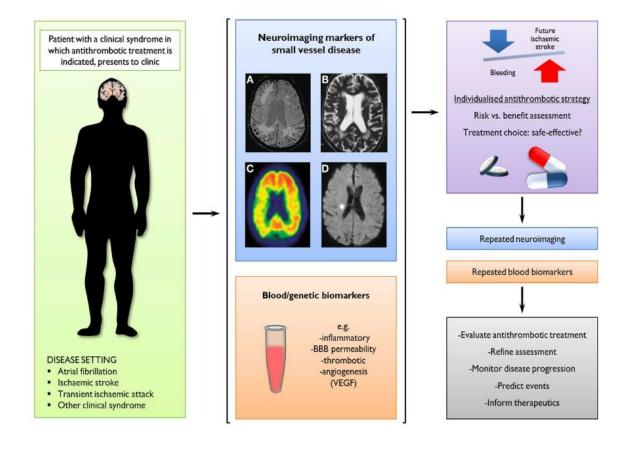
Figure 38: Instauration d'un traitement anticoagulant en fonction de critères de risque hémorragique en IRM cérébrale (111)



### d- Piste future

Le dosage des biomarqueurs détaillés ci-dessus (et notamment la recherche du génotype APOE 2 et 4), que nous n'avons pas effectué au cours de notre étude pourrait nous permettre un meilleur screening des patients et notamment de proposer en priorité l'exclusion percutanée de l'auricule gauche aux patients porteurs d'une angiopathie amyloïde cérébrale à haut risque hémorragique d'un point de vue génétique.

Figure 39: Utilisation combinée des critères cliniques, IRM et biomarqueurs pour définir le risque hémorragique d'un patient sous anticoagulant (90)



# 3-Cavernomes sporadiques et cavernomatose familiale

Les cavernomes correspondent à des malformations vasculaires cérébrales composées de cavités capillaires veineuses anormalement élargies sans interposition de parenchyme cérébral et souvent accompagnées de thrombose, de micro-saignements et de calcifications.

Une étude publiée par Schneble et al., a évalué le risque de développer un hématome intraparenchymateux chez les patients sous anticoagulants porteurs de cavernomes sporadiques ou d'une cavernomatose familiale. Dans cette étude menée sur 87 patients, comprenant 55 patients porteurs d'un cavernome unique, 32 patients porteurs de cavernomes multiples et 16 patients recevant un traitement antithrombotique (traitement antiagrégant plaquettaire pour 11 patients et traitement anticoagulant pour 5 patients), il n'a été recensé aucune hémorragie cérébrale durant les 5536 lésions-années de suivi. (112)

Il existe deux types de cavernomes : les cavernomes sporadiques et les cavernomes s'inscrivant dans une pathologie génétique : la cavernomatose familiale (mutations CCM1, CCM2, CCM3). (113)

Une hémorragie cérébrale est révélatrice de l'existence d'un cavernome dans 32% des cas. (114)

### a- Classification des cavernomes

Zabramski a classé les cavernomes en 4 types en 1994, sur des critères IRM (115) :

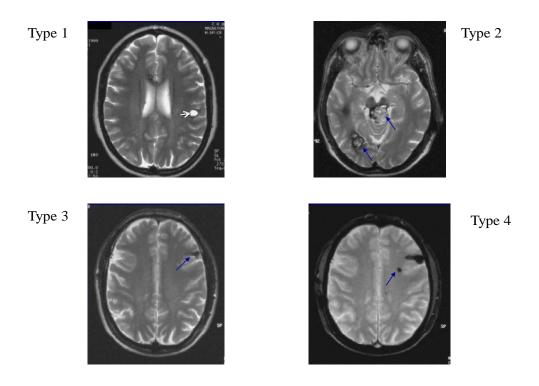
Le <u>type 1</u> correspond à une lésion visible en hypersignal T1, T2 et un hyposignal T2\*, et correspond à un saignement aigu.

Le <u>type 2</u> correspond à un hyper ou hyposignal en T1 et T2 avec une couronne en hyposignal sur la séquence T2\*. C'est l'image la plus typique et elle correspond à des hémorragies d'âges différents, des thromboses ou des calcifications.

Le <u>type 3</u> correspond à une lésion visible en hyposignal sur les séquences T1, T2 et T2\* et signifie des hémorragies anciennes et chroniques.

Le <u>type 4</u> correspond à une lésion se caractérisant par un petit hypo signal sur la séquence T2\* et n'étant pas visible sur les séquences T1 et T2.

Figure 41: Classification en 4 types des cavernomes (114):



# b- Cavernomes sporadiques et risque hémorragique

Concernant les cavernomes sporadiques, le risque annuel de siagnement est de 0.8 à 3.1% /an/malade et de 0.7%/an/lésion (116, 117).

Les facteurs de risque hémorragique en cas de cavernome sporadique sont : l'âge inférieur à 20 ans, le sexe féminin (4,2%/an/malade pour le sexe féminin et 0.9%/an/malade pour le sexe masculin) (117), une taille > 1cm et un antécédent d'hémorragie (risque annuel : 4.5%/an pour un cavernome ayant déjà saigné vs 0.6%/an pour un cavernome n'ayant jamais saigné) (118), la localisation dans le tronc cérébral (0.4%/an si localisé en supratentoriel et 3.8%/an si localisé en infratentoriel) (119) ainsi que la grossesse (120)

Bien qu'il existe peu de données sur ce sujet dans la littérature, le traitement anticoagulant semble à éviter en cas de lésion de type 3 ou 4 et contre-indiqué en cas de lésion de type 1 ou 2.

### c- Cavernomatose familiale

Le risque hémorragique des formes familiales de cavernomes semble supérieur que celui des formes sporadiques (4.3% à 6.5%/an/malade et 0.6%/an/lésion) (114, 121)

#### d- Notre attitude

Il semblerait que le traitement anticoagulant oral au long cours soit déconseillé, surtout en cas de cavernome localisé dans des régions très à risque (tel que le tronc cérébral) et bien évidemment en cas de cavernomatose familiale.

Un de nos patients était porteur d'une FA non valvulaire associée à une cavernomatose familiale génétiquement confirmée (mutation KRIT 1). Nous lui avons donc proposé la fermeture percutanée de l'auricule gauche.

# 4-Infarctus cérébral secondairement hémorragique

La survenue d'une transformation hémorragique d'un infarctus cérébral semble avoir un mécanisme et une évolution naturelle complètement différents du cas d'une hémorragie cérébrale primitive.

En général, ces hémorragies sont souvent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, progressent peu en volume et sont rarement récidivantes. (122, 123)

Des études suggèrent de continuer le traitement anticoagulant chez les patients ayant une indication au traitement anticoagulant et ce même en cas de transformation hémorragique d'un infarctus cérébral, du moment que celle-ci n'est pas symptomatique. (124, 125)

Il est donc important de bien discerner si un hématome cérébral est primitif ou s'il s'agit d'un infarctus cérébral secondairement hémorragique car, dans la deuxième hypothèse, le patient ne relèvera en aucun cas d'une indication de fermeture percutanée de l'auricule gauche. Malheureusement, dans certains cas de figure, il est impossible de répondre à cette question.

# C- Des taux de complications postprocédurales comparables à la littérature

Dans notre population, l'implantation de la prothèse a été un succès dans 100% des cas alors que le succès implantatoire était très légèrement inférieur dans les études ASAP et de Tzikas et al. (56, 59). (Tableau 25)

Le taux de complications péri-procédurales a été globalement similaire aux précédentes études ASAP et de Tzikas et al.: tamponnade (2%), saignement majeur (2%), aucune embolie sur matériel, aucun AVC. (56, 59). (Tableau 25)

Ce résultat souligne l'importance de l'expérience de l'opérateur.

Tableau 25: Données sur le succès de l'implantation de la prothèse auriculaire gauche et les complications post-procédurales (<7 jours) enregistrées au cours des études antérieures sur la fermeture percutanée de l'auricule gauche chez des patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant et de celles enregistrées chez les patients inclus dans la cohorte du CHU de Bordeaux

	ASAP	Tzikas eurointervention	Cohorte du CHU de
	Study	2015	Bordeaux
Succès de l'implantation	94.7%	97.5%	100%
Tamponnade	1.3%	1.24%	2%
Embolisation de la prothèse	1.3%	0.77%	0%
Thrombus sur la prothèse	0.7%	0.29%	2%
Infarctus cérébral / AIT	0.7%	1.44%	0%
Hématome fémoral causant une perte	1.3%	1.24%	2%
> 2g/dL d'Hb			

# D- Plus de complications à distance de l'intervention dans notre cohorte que dans la littérature

Le taux de complications à distance de l'intervention était supérieur par rapport aux études antérieures.

# 1-AVC

Le taux d'AVC ischémique durant le suivi a été supérieur aux études précédentes.

Cependant, il s'agissait dans tous les cas d'infarctus mineurs.

De plus, les patients concernés avaient de nombreux facteurs de risque vasculaire et chez l'un d'entre eux, l'infarctus cérébral est survenu alors que le traitement antiagrégant plaquettaire avait été suspendu.

Une TDM thoracique a été effectué immédiatement après chaque AVC ischémique et il n'a été mis en évidence de thrombus au niveau de la prothèse d'exclusion de l'auricule gauche.

Il n'est donc pas possible d'établir un lien de causalité entre l'exclusion percutanée de l'auricule gauche et ces infarctus cérébraux. Il semble même plus probable que ces infarctus cérébraux soient, du fait des nombreux facteurs cardiovasculaires des patients touchés, de mécanisme athéromateux et donc sans lien avec la procédure. Dans la méta-analyse de Holmes et al., les auteurs avaient également émis l'hypothèse que les infarctus cérébraux survenus au cours de leur suivi n'étaient pas forcement directement liés à la procédure mais qu'il s'agissait d'infarctus athéromateux chez des patients à haut risque cardio-vasculaire. (61)

Il est également important de faire remarquer que, dans notre cohorte, les patients ont bénéficié d'un suivi spécialisé de neurologie 3 mois et 1 an après la réalisation de la fermeture percutanée de l'auricule gauche.

Nous pouvons penser que ce suivi à permi de détecter avec plus de rigueur des complications post-interventionnelles se caractérisant par des symptômes neurologiques mineurs (sensation vertigineuse, déficit sensitif et/ou moteur modéré et transitoire...) qui auraient pu ne pas être dépistés en l'absence d'une consultation neurologique de suivi, comme c'est le cas dans les études antérieures sur l'exclusion percutanée de l'auricule gauche.

En effet, au moindre symptôme neurologique post-interventionnel rapporté par le patient une IRM encéphalique de contrôle était systématiquement réalisée. Nous avons donc peut-être été plus sensibles pour détecter des AVC ischémiques mineurs ou des AIT consécutifs à ce geste interventionnel.

#### 2-Décès

Nous avons malheureusement relevé trois décès au cours de notre étude.

Le premier, dû à une récidive d'hématome intracérébral lobaire chez une patiente porteuse d'une angiopathie amyloïde. La patiente était toujours sous traitement par monoantiagrégation plaquettaire au moment du décès car nous étions juste à 6 mois de la procédure. Le traitement antiagrégant a donc pu contribuer en partie à la survenue de ce saignement, puisque nous avons vu précédemment que l'aspirine était associée au risque de récidive d'hémorragie lobaire. (67)

Le deuxième décès, en revanche, était directement lié à un effet iatrogène de cette procédure. En effet, il s'agissait d'une complication de la migration du dispositif d'exclusion de l'auricule gauche dans le ventricule gauche et de sa tentative de recapture. Ce type de complication n'a pas été rapporté dans les études antérieures évaluant la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche. (Tableau 26).

Ces deux décès nous ont conduits à revoir notre protocole. Chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, une anti agrégation simple est dorénavant poursuivie au long court en prévention primaire chez les patients ayant un SCORE >5% à 10 ans (Annexe 4) et en prévention secondaire chez ceux ayant une coronaropathie, une AOMI ou une sténose connue des tronc supra-aortiques ; alors qu'elle est stoppée à 3 mois après TDM thoracique de contrôle chez les patients à faible risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, cela nous à également poussé à restreindre d'indication de l'intervention et à ne la proposer qu'à des patients porteurs d'un haut-risque d'événements thromboemboliques.

Enfin, le troisième décès est survenu au domicile du patient. En l'absence d'autopsie pratiquée, la cause du décès n'est pas connue et n'est donc pas possible d'incriminer de manière certaine la procédure d'exclusion de l'auricule gauche.

Tableau 26: Complications à distance de l'intervention enregistrées au cours des études antérieures sur la fermeture percutanée de l'auricule gauche chez des patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant et de celles enregistrées chez les patients inclus dans la cohorte du CHU de Bordeaux

	ASAP	Tzikas eurointervention 2015	Cohorte du CHU de
	Study	(aspirine / pas de traitement antiagrégant	Bordeaux
		plaquettaire)	
Décès	5%	6%	6%
AVC de tous types	2.3%	0.5% / 1.6%	8%
AVC ischémique	1.7%	-	4%
AVC	0.6%	-	2%
hémorragiques			

# E- Réductions des risques ischémiques et hémorragiques par l'exclusion percutanée de l'auricule gauche

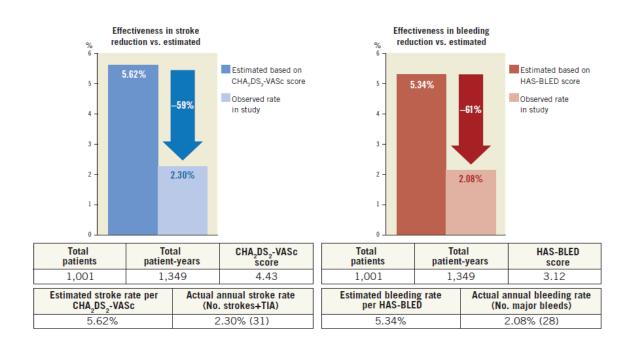
D'une part, dans notre cohorte, la réduction du risque ischémique obtenue grâce à l'intervention d'exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport à celui attendu en fonction du score CHAD2-DS2-VASc était de 34%. En comparaison, elle est de 59% dans l'étude de Tzikas et al. (56) (Figure 42).

D'autre part, le réduction de risque hémorragique obtenue dans notre cohorte grâce à l'intervention d'exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport au risque attendu en fonction du score HAS-BLED était de 51% alors qu'elle était de 61% dans l'étude de Tzikas et al. (56) (Figure 42).

Nos résultats sont clairement en faveur de la réalisation de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport à l'abstention thérapeutique chez nos patients en FA et ayant

une contre-indication d'odre neurologique au traitement anticoagulant ou à la double antiaggrégation plaquettaire.

Figure 42: Réduction de risques ischémiques et hémorragiques chez les patients bénéficiant d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche dans L'étude Tzikas Eurointervention 2015. (56)



Cependant, les moins bons résultats obtenus dans notre cohorte de patients par rapport à l'expérience multicentrique européenne découle directement du plus grand taux de complications constaté à distance de l'intervention dans notre cohorte par rapport aux autres études du même type.

Par ailleurs, la durée moyenne de suivi des patients a été plus courte dans notre étude : 12 +/-7,8 mois par rapport à la durée moyenne de suivi de l'étude ASAP : 14,4 +/- 8,6 mois et de l'étude de Tzikas et al. : 13 mois en moyenne. Or, il est démontré que l'allongement de la durée de suivi diminue le taux d'évènements indésirables, notamment au-delà d'un an. En effet, dans l'étude de Tzikas et al., la probabilité de survenue d'évènements

thromboemboliques ou ischémiques diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de l'intervention. Ce bénéfice devient net surtout après un an de suivi. La diminution du risque hémorragique s'explique surtout par la diminution voire l'arrêt du traitement antithrombotique à distance de la procédure. (56). On peut imaginer que, concernant le risque thromboembolique, ce risque diminue progressivement lors des mois suivant l'intervention car, à l'instar des stent coronaires, plus la prothèse est épithélialisée, plus le risque de formation thrombotique sur la prothèse diminue. Nous pouvons donc supposer qu'en continuant à suivre nos patients, nos taux de complications diminueront.

Enfin, nous pouvons également supposer que, notre cohorte de patients comprennant quasiexclusivement des patients ayant une contre-indication d'ordre neurovasculaire à un traitement anticoagulant oral, nous avons sélectionné les patients les plus fragiles et le plus à risque de complications d'ordre neurologique.

# F-Impact clinique des fuites et thrombi sur prothèse

# 1-Fuites périprothétiques

Nous avons relevé 36% de fuites péri-prothétiques au cours du suivi cardiologique des patients, en ETT et en TDM thoracique. Aucun de ces 2 patients ayant présenté un infarctus cérébral au décours de la procédure n'avait de fuite.

Ce taux est comparable aux taux constatés dans la littérature. Par exemple, il avait été relevé 32% de fuites dans l'étude PROTECT-AF. (126)

# 2-Thrombi sur prothèse

Un seul cas de thrombus sur prothèse a été constaté sur la TDM cardiaque à 6 mois postprocédure. Ce thrombus était régressif sur l'ETO de contrôle réalisée à 12 mois postprocédure et n'a pas été associé à un infarctus cérébral.

# G- Impact des recommandations HAS de Juillet 2014

Avant ces recommandations, nous décidions de l'indication de l'intervention d'exclusion percutanée de l'auricule gauche en fonction du risque thromboembolique du patient en l'absence de traitement anticoagulant et du risque hémorragique du patient sous traitement anticoagulant oral au long cours. Nous utilisions notamment les scores CHA2-DS2-VASC et HAS-BLED que nous avons détaillé plus haut mais, la décision de l'intervention était à la discrétion des équipes de neurologie et de cardiologie sans borne inférieure ni supérieure pour ces scores.

Les recommandations HAS de juillet 2014 ont permis de mieux préciser l'indication de l'intervention en restreignant cette procédure au patients ayant un haut risque thromboembolique avec un score CHA2-DS2-VASC supérieur ou égal à 4. (43)

Si des patients ayant un score CHAD2-DS2-VASC inférieur à 4 ont bénéficié de cette procédure avant juillet 2014 ; ce n'était plus le cas après cette date.

Il est néanmoins important de préciser que ces recommandations risquent de bientôt évoluer ; le dispositif Watchman® de la firme américaine Boston Scientific® ayant reçu l'AMM de la FDA en février 2015 pour l'implantation chez des patients ayant un score CHA2-DS2-VASC supérieur ou égal à 2.

# H- Perspectives avec les nouveaux anticoagulants oraux

L'arrivée récente des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sur le marché (dabigatran, rivaroxaban, plus récemment apixaban et peut-être prochainement edoxaban) doit également nous encourager à rediscuter l'indication de la procédure de fermeture de l'auricule gauche en alternative au traitement anticoagulant par AVK.

En effet, 4 patients ont été considérés comme inéligibles à l'anticoagulation orale par AVK en raison d'infarctus cérébraux avec remaniements hémorragiques sévères. La décision d'exclusion percutanée de l'auricule gauche a été prise alors que les NACO n'étaient pas encore autorisés. Le risque d'hémorragie cérébrale étant réduit d'environ 50% sous NACO, une procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche versus un traitement anticoagulant par NACO seraient maintenant à discuter pour ce type de patient.

A ce jour, il n'existe pas de recommandations claires à propos de l'utilisation des NACO chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale. C'est pourquoi, un essai clinique de phase II est en cours pour décider si les patients ayant une FA et un antécédent d'hémorragie intracérébrale doivent être traités par NACO de type apixaban , traitement antiagrégant plaquettaire ou s'il ne doivent recevoir aucun traitement antithrombotique. Il s'agit de l'étude APACHE-AF (Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patints with atrial fibrillation). (123)

A l'avenir, nous pouvons penser que nous nous orientons vers les recommandations suivantes : chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire, le traitement anticoagulant par AVK ou NACO (de même que la double-antiagrégation plaquettaire) seront formellement contre-indiqués et l'exclusion percutanée de l'auricule gauche sera recommandée en cas d'antécédent d'hémorragie cérébrale lobaire ; alors qu'un traitement anticoagulant par NACO pourra être discuté en cas d'antécédent d'hémorragie cérébrale profonde.

# V- CONCLUSION

Notre cohorte constituait la plus large population monocentrique de patients en fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi un AVC et ayant une contre-indication formelle et définitive au traitement anticoagulant.

Dans notre population, la réduction de risque ischémique obtenue grâce à l'exclusion percutanée de l'auricule gauche par rapport à l'abstention thérapeutique en fonction du score CHA2DS2-VASc était de 34% alors que la réduction du risque hémorragique obtenue grâce à cette intervention par rapport au traitement anticoagulant en fonction du score HAS-BLED était de 51%.

Chez ces patients, l'exclusion percutanée de l'auricule gauche avec l'Amplatzer Cardiac Plug® ou le dispositif Watchamn®, suivie d'une anti agrégation plaquettaire simple pendant au moins 3 mois a été associée à un faible taux de complications post-opératoires.

Cependant, le taux d'infarctus cérébral a été plus élevé que celui attendu au vue des résultats issus de la littérature. Aucun lien de causalité n'a pu être établi entre ces infarctus cérébraux et la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche, notamment aucun patient ayant présenté un infarctus cérébral n'avait de fuite ou de thrombus sur la prothèse. Par contre, nos patients ayant de nombreux facteurs de risque vasculaire constituaient un sous-groupe à haut risque d'évènements vasculaires, les exposant au risque de présenter des AVC ischémiques de mécanisme athéromateux, non prévenus par la procédure d'exclusion de l'auricule gauche, comparativement aux patients des études précédemment publiées. Par ailleurs, les patients de notre cohorte ayant bénéficié d'un suivi neurologique clinique et si besoin en IRM cérébrale rapproché, nous pouvons penser que nous avons été plus sensibles que dans les études antérieures pour dépister des AVC mineurs. Ceci nous a néanmoins conduit à modifier notre protocole et à poursuivre une anti agrégation plaquettaire au long court en cas de risque cardio-vasculaire élevé afin de limiter le risque de récidive d'infarctus cérébral de mécanisme athéromateux.

Il conviendra également à l'avenir d'affiner les critères permettant de poser une indication d'exclusion percutanée de l'auricule gauche. Ainsi, le dosage des biomarqueurs en faveur d'une angiopathie amyloïde pourrait nous permettre un meilleur screening des patients à qui proposer l'intervention, notamment parmi les patients porteurs d'une angiopathie amyloïde cérébrale. De même, la réalisation d'algorithmes proposant des critères mixtes cliniques et radiologiques serait souhaitable afin de mieux évaluer le risque hémorragique d'un patient sous traitement anticoagulant. Par ailleurs, il semble nécessaire d'améliorer les recommandations sur les traitements anti-thrombotiques à poursuivre au décours de la procédure (mono ou double antiagrégation plaquettaire) et de tenir compte dorénavant de l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux pour préciser la population éligible à l'exclusion percutanée de l'auricule gauche en alternative à un traitement anticoagulant oral.

Par ailleurs, au vue des événements indésirables rares mais graves et parfois létaux qui découlent de cette procédure nous insistons sur le fait d'un examen soigneux des comorbidités du patient et d'une discussion conjointe, en amont, entre cardiologues interventionnels et neurologues afin de poser au mieux l'indication de la fermeture percutanée de l'auricule gauche.

Enfin, les résultats obtenus après étude de la cohorte des patients du CHU de Bordeaux ayant bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche devront être confirmés sur une population plus importante, disposant d'un suivi à plus long terme.

# VI- REFERENCES

- 1. Collège des Enseignants de Neurologie. Neurologie, 3<sup>ème</sup> édition.
- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E.(1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke, 24(1), 35-41.
- 3. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., & Hennerici, M. G. (2009). New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovascular Diseases, 27(5), 502-508.
- 4. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., Wolf, M. E., & Hennerici, M. G. (2013). The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovascular Diseases, 36(1), 1-5.
- 5. Référentiel de Cardiologie 2009. CHU de Besançon
- 6. Collège national des enseignants de cardiologie. Cardiologie ; 2010.
- 7. Marini C, De Santis F, Sacco S. Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. Stroke. 2005;36:1115-1119.
- 8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham study. Stroke 1996; 27: 1760-4.
- 9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. JAMA, June 13, 2001.vol 285, No.22.
- 10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pister R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risq stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010 Feb; 137(2):263-72.
- 11. Committee for Practice Guidelines To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe French version 2012.
- 12. Alberts MJ, Eikelboom JW, Haukey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non valvular atrial fibrillation. The Lancet Neurology. Decembre 2012. Volu 11, No 12.p10661081.

- 13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G,Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012 Nov ,33(21):2719-2747. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253.
- 14. ACTIVE Investigators et al. Effetc of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N.Engl.J.Med.2009. 360, 2066-2078
- 15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–67.
- 16. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009;151:297–305.
- 17. Go AS, HYlek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001 May 9;285(18):2370-5.
- 18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. Chest 2010;138:1093–100.
- 19. European Society of Cardiology. Euro Heart Survey.
- 20. Protocole de recherche non interventionnelle: French Left Atrial Appendage Closure database (base de données FLAAC) Investigateur Coordonnateur : Pr Emmanuel TEIGER, Unité de Cardiologie Interventionnelle, CHU Henri Mondor .

- 21. Coordination CRPV de Bordeaux. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Décembre 2007. Non publié.
- 22. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK. Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequaly Anticoaguleted. Stroke. 2009;40:235-240.
- 23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ, for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extendes Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. NEJM February 21, 2013; 709-18.
- 24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. NEJM February 21, 2013; 368:699-708.
- 25. Romualdi E, Donaldini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continuated treatment study (EINSTEIN-extension study). Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Jul;9(7):841-4.
- 26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A,Pogue J, Reilly PAP, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D,Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM. 2009;361: 1139–1151.
- 27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. NEJM. 2011;365:883–891.
- 28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM. 2011;365:981–992.

- 29. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsurie Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SSP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. NEJM November 28,2013; 369:2093-104.
- 30. Baker WL, Phung OJ. Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:711-719.
- 31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Werf FV, for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. NEJM September 26, 2013; 369:1206-14.
- 32. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) ; juillet 2013
- 33. Chevalier P. Aperçu des principales études concernant les NAO (Nouveaux Anticoagulants oraux). Minerva : Revue d'Evidence-Based Medecine. Mise à jour : 31-03-2014.
- 34. Université Paris V. Embryologie cardiaque
- 35. Ernst G, Stöllberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, et al. Morphology of the left appendage. Anat Rec 1995;242:553–61
- 36. Nakajima H, Seo Y, Ishizu T, Yamamoto M, Machino T, Harimura Y, et al. Analysis of the left atrial appendage by three-dimensional transoesophageal echocardiography. Am J Cardiol 2010;106:885–92.
- 37. Su P, McCarthy KP, Ho SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. Heart 2008;94:1166–70.
- 38. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, Pump A, MD, Brantes MC, Gallinghouse GJ, MD, Burkhardt JD, Cesarani F, Scaglione M, Natale A, Gaita F. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Result From a Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2012;60:531–8

- Fuster V. Top 10 cardiovascular therapies and interventions for the next decade.
   Imaging of left atrial appendage morphology. Nature Reviews Cardiology 11, 671-683 (2014)
- 40. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? Interact Cardiovasc Thorac Surg.10(2):306-311.
- 41. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, Nakai T, Reisman M, DiMario C, Block P, Kramer P, Fleschenberg D, Krumsdorf U, Scherer D. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in highrisk patients with atrial fibrillation. Early clinical experience. Circulation 2002;105(16):1887–9.
- 42. Jain AK, Gallagher S. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. Publications@nice.org.uk; 2010: N2205.
- 43. HAS. Evaluation des implants d'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée. Juillet 2014.
- 44. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure. Assessment by trans-oesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2008; 52:924-9.
- 45. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines for the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451–96.
- 46. P. Aubry \*, J.-M. Juliard , E. Brochet , D. Himbert , A. Vahanian, Left atrial appendage percutaneous exclusion: Perspectives, Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 61 (2012) 423–431.
- 47. P Renou1, S Nicot1, X Iriart2, S Debruxelles1, M Poli1, F Rouanet1, O Fleury1, I Sibon1, JB Thambo2: Percutaneous left atrial appendage closure for stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindication for oral anticoagulation.
- 48. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, et al.: Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. J Am Coll Cardiol 2013 Jul 9;62:96–102.

- 49. Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLATOO (Percutaneous Left atrial Appendage Transcatheter Occlusion) study. JACC Cardiovasc Intv 2009;2:594– 600.
- 50. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, Hauser R, Henry TD, Mooney M, et al. Left atrial appendage obliteration. Mechanisms of healing and intracardiac integration. J Am Coll Intv 2010;3:870–7.
- 51. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, Virmani R, Jones R, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLATOO) for preventing cardioembolism. First experience in canine model. Circulation 2002;105:2217–22.
- 52. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLATOO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005;46:9–14.
- 53. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsk K, Lopez-Minquez JR, Meerkin D, Valdes M, Ormerod O, Leithauser B. Left Atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. Catheter Cardiovasc Interv. 77(5): 700-706.
- 54. Park J. ACP Registry Interim Results. CSI; 2011 June 23 Jun 25 CC, Frankfurt, Germany (<a href="http://www.csi-congress.org/index.php?go=855">http://www.csi-congress.org/index.php?go=855</a>).
- 55. Lam YY, Yip GW, Yu CM, Chan WW, Cheng BC, Yan BP, Clugston R, Yong G, Gattorna T, Paul V. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheter Cardiovasc Interv.79(5):794-800.
- 56. Apostolos Tzikas, Samera Shakir, Sameer Gafoor, Heyder Omran, Sergio Berti, Gennaro Santoro, Joelle Kefer, Ulf Landmesser, Jens Erik Nielsen-Kudsk, Ignacio Cruz-Gonzalez, Horst Sievert, Tobias Tichelbäcker, Prapa Kanagaratnam, Fabian Nietlispach, Adel Aminian, Friederike Kasch, Xavier Freixa, Paolo Danna, Marco Rezzaghi, Paul Vermeersch, Friederike Stock, Miroslava Stolcova, Marco Costa, Reda Ibrahim, Wolfgang Schillinger, Bernhard Meier, Jai-Wun Park. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. Eurointervention 2015:10. January 2015.

- 57. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. for the PROTECT AF investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534–42.
- 58. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure. Results of the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. Circulation 2011;123:417–24.
- 59. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al.: Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol 2013 Jun 25;61:2551–2556.
- 60. Boston Scientific Corporation, Elletson M. Prospective randomized evaluation of the WATCHMAN LAA closure device in patients with atrial fibrillation versus long term warfarin therapy (PREVAIL). Boston: Boston Scientific Corp; 2013
- 61. David R. Holmes, JR, Shephal K. Doshi, Saibal Kar, Matthew J. Price, Jose M. Sanchez, Horst Sievert, Miguel Valderrabano, Vivek Y. Reddy. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A Patient-Level Meta-Analysis. Journal Of The American College Of Cardiology. Vol. 65, No.24, 2015.
- 62. ANSM. HAS. Recommandations de Bonne Pratique. Bon usage des agents plaquettaires : argumentaire. Juin 2012.
- 63. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. Neurology. 2001 Feb 27;56(4):537-9
- 64. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition. 2013.
- 65. Ruiz-Garcia J, Moreno R. Percutaneous closure of left atrial appendage: device-indicated antiplatelet therapy may also lead to fatal bleeding. A call for evidence-based antiplatelet regimen. J. Thromb. Thrombolysis 37, 359-361. 2014.

- 66. Uull L, Martin V, Vidal B, Cervera A. Intracranial hemorrhage during dual antiplatelet therapy after percutaneous left atrial appendage closure. Cerebrovasc. Dis. Basel Switz, 38, 73-74. 2014.
- 67. Biffi, A., Halpin, A., Towfighi, A., Gilson, A., Busl, K., Rost, N., Smith, E. E., Greenberg, M.S. Rosand, J., and Viswanathan, A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2010. Vol 75, 693–698.
- 68. Bert S, Paradossi U, Meucci F, Trianni G, Tzikas A, Rezzaghi M, Stolkova M, Palmieri C, Mori F, Santoro G. Periprocedural intracardiac echocardiography for left atrial appendage closure: a dual-center experience. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Sep; 7(9): 1036-44.
- 69. Omran H, Jung W, Rabahieh R et al. Imaging of thrombi and assessment of left atrial appendage function: a prospective study comparing transthoracic and transoesophageal echocardiography. Heart, 1999; 81:192-198.
- 70. J.N. Dacher, C. Sanair, J. Caudron. Recherche de thrombus dans l'auricule gauche en scanner cardiaque: alternative à l'ETO ? réalités Cardiologiques No. 288. Cahier 1. Septembre 2012.
- 71. Hur J, Kim YJ, Lee HJ et al. Left atrial appendage thrombi in stroke patients: detection with two-phase cardiac CT angiography versus transesophageal echocardiography. Radiology, 2009; 251: 683-690.
- 72. Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA, Chair; Scott E. Kasner, MD, MSCE, FAHA, Vice Chair; Robert J. Adams, MD, MS, FAHA; Gregory W. Albers, MD; Ruth L. Bush, MD, MPH; Susan C. Fagan, PharmD, FAHA; Jonathan L. Halperin, MD, FAHA; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; Irene Katzan, MD, MS, FAHA; Walter N. Kernan, MD; Pamela H. Mitchell, PhD, CNRN, RN, FAAN, FAHA; Bruce Ovbiagele, MD, MS, FAHA; Yuko Y. Palesch, PhD; Ralph L. Sacco, MD, MS, FAHA, FAAN; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; Sylvia Wassertheil-Smoller, MD, PhD, FAHA; Tanya N. Turan, MD, FAHA; Deidre Wentworth, MSN, RN; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:227-276.

- 73. Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair; Henry R. Black, MD; Dawn M. Bravata, MD; Marc I. Chimowitz, MBChB, FAHA; Michael D. Ezekowitz, MBChB, PhD; Margaret C. Fang, MD, MPH; Marc Fisher, MD, FAHA; Karen L. Furie, MD, MPH, FAHA; Donald V. Heck, MD; S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD; Scott E. Kasner, MD, FAHA; Steven J. Kittner, MD, MPH, FAHA; Pamela H. Mitchell, PhD, RN, FAHA; Michael W. Rich, MD; DeJuran Richardson, PhD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; John A. Wilson, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare **Professionals** From the Heart American Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160-2236.
- 74. J.Claude Hemphill et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2015.
- 75. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. Arch Neurol. 2000; 57:1710 –1713.
- 76. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayez-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:836–840.
- 77. Steinberg B.A et al. Contreindications to Anticoagulation Therapy and Eligibility for Novel Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation. Cardiovasc. Ther. 33, 77-183. 2015.
- 78. Bailey R.D, Hart R.G, Benavente O, Pearce L.A. recurrent brain hemorrhage is more frequent in ischemic stroke after intracranial hemorrhage. Neurology 56, 773-777. 2001.
- 79. Weimar C et al. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. Cerebrovasc Dis. Basel Switz. 32, 283-288. 2011.
- 80. Vermeer SE, Algra A, Franck CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. Neurology 59. 205-209. 2002.
- 81. Dentali F et al. Efficacy ans safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review meta-analysis of the literature. Circulation 126. 2381-2391. 2012.

- 82. Klijn CJM, van der Worp HB, van Nieuvenhuizen KM. Etude APACHE-AF. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation. Etude en cours. apache-af.nl
- 83. European Stroke Initiative Writing Committee et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part 1: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.22. 294-316. 2006.
- 84. Morgenstern LB et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: aguideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke J.Cereb. Circ. 41 2018-2129. 2010.
- 85. Pasquini M et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. Stroke J. Cereb. 45, 2643-2648. 2014.
- 86. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Ezekowitz MD, Yusuf S. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran. The RE-LY Trial. Stroke. 2012; 43: 1511-1517.
- 87. Pantoni, L.. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to the rapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010. 9, 689–701.
- 88. Rosand, J., Hylek, E.M., O'Donnell, H. C., and Greenberg, S.M. Warfarin-associated hemor-rhage and cerebral amyloid angiopathy: agenetic and pathologic study. Neurology. 2000. 55, 947–951.
- 89. Nicoll, J.A., Burnett, C., Love, S., Gra-ham, D.I., Dewar, D., Ironside, J.W., Stewart, J., and Vinters, H.V. High frequency of a polipoprotein E epsilon 2 alleleinhemorrhagedue to cerebralamyloid angiopathy. Ann. Neurol. 1997.41, 716–721.
- 90. Biffi, A., Sonni, A., Anderson, C. D., Kissela, B., Jagiella, J.M., Schmidt, H., Jimenez-Conde, J., Hansen, B.M., Fernandez-Cadenas, I., Cortellini, L., Ayres, A., Schwab, K., Juchniewicz, K., Urbanik, A., Rost, N.S., Viswanathan, A., Seifert Held, T., Stoegerer, E.M., Tomas, M., Rabionet, R., Estivill, X., Brown, D. L., Silliman, S.L., Selim, M., Worrall, B.B., Meschia, J.F., Montaner, J., Lindgren, A., Roquer, J., Schmidt, R., Greenberg, S.M., Slowik, A., Broderick, J.P., Woo, D., and Rosand,

- J.VariantsatAPOE influ- encerisk of deep and lobar intra cerebral hemorrhage. Ann.Neurol. 68, 934–943.
- 91. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke. 2003;34:1710 –1716.
- 92. Charidimou A, Shakeshaft C, Werring DJ. Cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging and anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage risk. Frontiers in Neurology. September 2012. Volume 3. Article 133.
- 93. Flaherty, M.L., Kissela, B., Woo, D., Kleindorfer, D., Alwell, K., Sekar, P., Moomaw, C.J., Ha verbusch, M., and Broderick, J.P. The increasing incidence of anticoagulant-associated intra cerebral hemorrhage. Neurology 2007. 68, 116–121.
- 94. http://www.ucl.ac.uk/cromis-2/
- 95. Ki Woong Kim, James R. MacFall, Martha E. Payne. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. Biol Psychiatry. 2008 August 15; 64(4): 273–280.
- 96. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. Neurology. 2002;59:193–197
- 97. Fazekas,F., Kleinert,R., Roob,G., Klein-ert,G., Kapeller,P., Schmidt,R., and Hartung,H.P..Histopathologic analysis of fociof signal loss on gradient-echoT2\_weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage :evidence of microangiopathy-relatedmicrobleeds. AJNR Am.J.Neuroradiol. 1999. 20, 637–642.
- 98. Shoamanesh,A. ,Kwok,C.S., and Benavente,O.Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. Cere-brovasc.Dis. 2011. 32, 528–534.
- 99. Werring, D. Cerebral Microbleeds: Pathophysiologyto Clinical Practice. Cambridge: Cambridge University Press. 2011.
- 100. Knudsen, K.A., Rosand, J., Karluk, D., and Greenberg, S.M.. Clinical diagnosis of cerebralamyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. Neurology. 2001. 56, 537–539.
- 101. Ueno,H.,Naka,H.,Ohshita,T.,Kondo,K., Nomura,E., Ohtsuki,T., Kohriyama,T.,Wakabayashi,S.,and Matsumoto,M.Association between cerebral microbleeds on T2\_-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in

- patients treated with warfarin following ischemic stroke. AJNR Am.J.Neu- roradiol. 2008. 29, 1483–1486.
- 102. Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., and Wardlaw, J. Spontaneous brainmicrobleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain. 2007. 130, 1988–2003.
- 103. Sveinbjornsdottir,S., Sigurdsson,S., Aspelund,T., Kjartansson,O., Eiriksdottir,G.,Valtysdottir,B., Lopez,O. L., VanBuchem, M.A., Jonsson,P. V., Gudnason,V.,and Launer,L.J. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. J. Neurol.Neurosurg Psychiatr. 2008. 79, 1002–1006.
- 104. Poels,M.M., Vernooij,M.W., Ikram, M. A., Hofman,A., Krestin,G.P., VanDerLugt,A., and Breteler,M.M. Prevalenceandriskfactors of cerebral microbleeds: anupdate of the Rotterdam scan study. Stroke. 2010. 41, S103–S106.
- 105. Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2003;34:2459 –2462.
- 106. Greenberg, S.M., Vernooij, M.W., Cordonnier, C., Viswanathan, A., Al-Shahi Salman, R., Warach, S., Launer, L.J., Van Buchem, M.A., and Breteler, M.M. Cerebral microbleeds: aguide to detection and interpretation. Lancet Neurol. 2009. 8, 165–174
- 107. Charidimou, A., and Werring, D.J. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. Future Neurol. 2011. 6, 587–611.
- 108. Vinters,H.V. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. Stroke 1987. 18, 311–324.
- 109. Passero,S., Burgalassi,L., D'Andrea,P., and Battistini,N.().Recurrence ofbleedinginpatientswithprimary intracerebralhemorrhage. Stroke. 1995. 26, 1189–1192.
- 110. Hart,R.G. Boop,B.S.,and Anderson,D.C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke. 1995. 26, 1471–1477.
- 111. Mark Fisher. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. Frontiers in Neurology October 2013. Volume 4. Article 137.
- 112. Schneble HM. Et al. Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformation. Stroke 2012.

- 113. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserve E. Genetics of cavernous angiomas. Lancet Neurology 2007; 6: 237-244.
- 114. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J Neurosurg 1994; 80: 422-432.
- 115. Labauge P. Cavernomes du SNc et DVA. Cours DIU de Pathologie Neurovasculaire. 20 Février 2014. Paris.
- 116. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg. 1991 Nov; 75(5):709-14.
- 117. Moriarity, J. L., Clatterbuck, R. E. and Rigamonti, D. The natural history of cavernous malformations. Neurosurg. Clin. N. Am. 1999. 10, 411-417.
- 118. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg. 1995; 83:820–4.
- 119. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. J Neurosurg 1997; 87: 190-197.
- 120. Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, Marliani F, Giangaspero F.Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. Neurosurgery. 1996 Apr;38(4):662-9; discussion 669-70.
- 121. Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. Neurology. 2001 Nov 27;57(10):1825-8.
- 122. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke. 2001;32:1330–1335.
- 123. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European. Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. Stroke. 1999; 30: 2280–2284.
- 124. Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, Caplan LR. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction. Neurology. 1993;43:1298 –1303.
- 125. Marsh EB et al. Hemorragic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke and Indication for Anticoagulation. Ev J.Neurol. 2013.

- 126. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R, Holmes D, Reddy VY. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 6;59(10):923-9
- 127. Echelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) traduite et modifiée d'après l'étude NINDS.
- 128. M.D. Reichart. Score de Rankin Modifié. Med. Hyg. 2000. 58:33.
- 129. R.M. Conroy, K.Pyorala, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen, I.M. Graham, on behalf of the SCORE project group. (ESC). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European Heart Journa (2003) 24, 987-1003.

# VII- ANNEXES

# Annexe 1 : Rapport HAS Juillet 2014. Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée (extrait du texte court)

## **Indications**

Le groupe s'est positionné de façon unanime sur l'énoncé suivant :

- « Patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc ≥
- 4) avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire)».

# **Non-indications et contre-indications**

Au vu des données disponibles et de leurs pratiques, les experts ont souhaité insister ou apporter des précisions en complément des informations contenues dans la notice du marquage CE de chaque DM sur les points suivants :

La fermeture transcutanée de l'AAG n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit ;

Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche ;

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an ne sont pas éligibles à la technique (non-indication) ;

Les enfants et les patients en FA valvulaire ne sont pas éligibles à cette technique (contre-indication)

Les patients ayant un thrombus intracardiaque sont contre-indiqués.

### Conclusions de la HAS

Les données d'efficacité disponibles suggèrent que la fermeture transcutanée de l'AAG peut permettre de réduire les évènements thromboemboliques en situation de FA non valvulaire. Néanmoins, des incertitudes sur le profil de sécurité de la fermeture transcutanée de l'AAG persistent en raison du taux de complications graves liées à la procédure (compris entre 6 et 16%) et traduisent les risques associés à cette 'intervention, avec une courbe d'apprentissage importante.

Au final, le profil de sécurité de l'implantation et la nécessité de prescrire en post-intervention un traitement anti-thrombotique associé à un risque hémorragique important limitent fortement les situations cliniques pour lesquelles un bénéfice clinique peut être attendu. La pertinence et la robustesse des résultats dans la fermeture transcutanée de l'AAG ne permettent notamment pas de proposer cette technique en alternative aux anticoagulants oraux. Dans ces conditions, la HAS considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux, avec un score CHA2DS2-VASc ≥4, l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des évènements thromboemboliques peut être supérieur aux risques liés à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé. La sélection des patients doit reposer sur une concertation multidisciplinaire incluant l'avis du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient, du spécialiste qui réalisera l'acte de fermeture de l'AAG, du spécialiste de la comorbidité contre-indiquant les anticoagulants, d'un anesthésiste-réanimateur, voire d'autres spécialités en fonction des situations cliniques concernées.

La HAS estime que la fermeture transcutanée de l'AAG a une place dans la stratégie thérapeutique en dernier recours et que le service attendu de l'acte de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche est suffisant pour sa prise en charge en prévention des évènements thromboemboliques chez des patients en FA non valvulaire, avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La HAS recommande également la mise en place de conditions de réalisations, proposées pour cet acte par le groupe de travail, concernant :

- la composition de l'équipe durant l'intervention ;
- la formation des opérateurs ;

- l'environnement technique;
- le suivi des patients.

Elle préconise également de limiter cette activité aux centres disposant d'un service de chirurgie cardiaque sur site, avec un seuil d'activité de 25 implantations à atteindre d'ici trois ans.

La HAS attend également les résultats d'un registre incluant les patients implantés par cette technique, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de ce type d'intervention en vie réelle en France et de documenter le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients. (43)

# **Annexe 2 : Score NIHSS**

Date : jj-mm-aa Heure : 0000	Etiquette du patient	Examinateur : Certifié : oui/non
1a. Etat de conscience (EC)     0 vigile     1 stuporeux (éveil facile)     2 stuporeux (éveil difficile)     3 coma (réactions réflexes)	5a. Membre supérieur G 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	9. Langage 0 normal 1 aphasie modérée 2 aphasie sévère 3 aphasie globale, mutisme
1b. EC-questions (orientation) (nom-prénom/temps/espace) 0 répond à deux questions 1 répond à une question 2 ne répond à aucune	5b. Membre supérieur D 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	10. Dysarthrie     0 articulation normale     1 dysarthrie modérée     2 dysarthrie sévère
1c. EC-exécutions de tâches (fermez les yeux-levez le bras) 0 exécute les deux 1 exécute une seule	6a. Membre inférieur G 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4. aucun mouvement	11. Héminégligence 0 pas d'héminégligence 1 extinction unimodale 2 extinction pluri-/ 2 trimodale (voir texte)
Oculomotricité     normale     parésie du regard     déviation forcée du regard     (signe de Vulpian-Prévost)	6b. Membre inférieur D 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	NB s'il existe une amputation d'un membre, on ne le cote pas, et on inscrit 99. Idem pour un patient intubé (dysarthrie: 99)
3. Champs visuels 0 normal 1 quadranopsie homonyme 2 hémianopsie homonyme 3 double hémianopsie, cécité	7. Ataxie appendiculaire 0 absente 1 présente sur un membre 2 présente sur deux membres	
4. Parésie faciale 0 aucune 1 mineure 2 partielle 3 plégie	8. Sensibilité 0 normale 1 hypoesthésie modérée 2 hypoesthésie sévère, 2 anesthésie	Total:

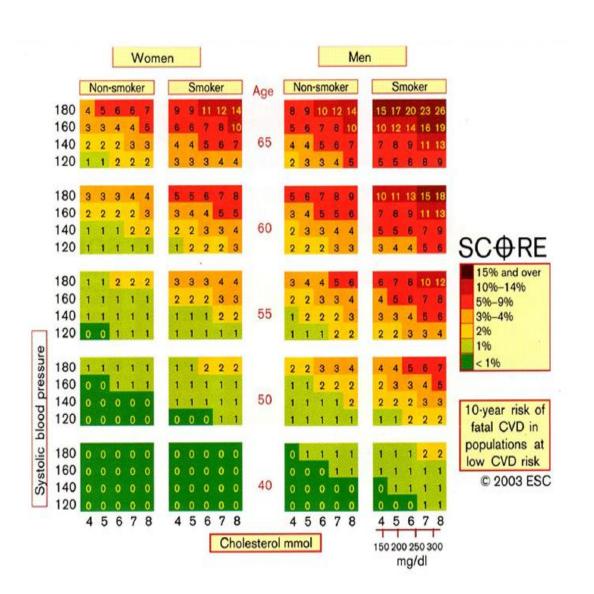
(127)

# Annexe 3 : Echelle de Rankin Modifiée

Degré de handicap		Score
ī	Pas de symptômes	0
ı	Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
ı	Handicap léger: incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
ī	Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
ı	Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
ı	Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

(128)

# Annexe 4 : Score d'évaluation du risque de décès cardio-vasculaire en 10 ans SCORE



(129)

# **RESUME**

### **INTRODUCTION:**

L'intervention de fermeture percutanée de l'auricule gauche est une procédure de cardiologie interventionnelle récemment mise au point et destinée à se substituer au traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombo-embolique chez des patients porteurs d'une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'exclusion percutanée de l'auricule gauche suivie d'une mono-antiagrégation plaquettaire, chez des patients ayant subi un AVC, porteurs d'une FA à haut-risque emboligène mais ayant une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants en raison d'un risque d'hémorragie cérébrale élevé.

### MATERIELS ET METHODES:

Les patients bénéficiant de cette procédure étaient sélectionnés suite à une réunion de concertation multidisciplinaire entre équipe de neurovasculaire et de cardiologie interventionnelle. L'indication de la procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche, les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, le succès de la procédure (réussite de l'implantation sans fuite résiduelle sévère), les complications post-opératoires ainsi que le traitement antiagrégant plaquettaire et le pronostic clinique ont été colligés pour chaque patient. Au décours de l'intervention, les patients bénéficiaient d'un suivi combiné neuro-cardiologique pendant au moins un an.

### **RESULTATS:**

50 patients ont bénéficié d'une exclusion percutanée de l'auricule gauche avec les dispositifs Amplatzer Cardiac Plug® (n=45) ou Watchman® (n=5). Les contre-indications au traitement anticoagulant étaient les suivantes : hémorragie cérébrale (76%) dont la moitié par angiopathie amyloïde cérébrale (n=18), infarctus cérébral secondairement hémorragique (10%), hématome sous-dural chronique (4%), cavernomatose cérébrale (2%) et hémorragie digestive (2%). La procédure a été réalisée avec succès dans 100% des cas. Le taux de complications post-opératoires a été de : 2% de tamponnade, 2 % de formation thrombotique sur la prothèse auriculaire gauche et 2% d'hémorragie grave au point de ponction. Le suivi moyen des patients a été de 12+/-8 mois. 94% des patients ont été traités par aspirine seule au décours de la procédure. Le taux d'infarctus cérébral annuel a été de 4%, soit une réduction du risque thrombo-embolique prédit par le score CHA2DS2-VASC (moyenne 4.7+/-1.3) de 34%. Le taux d'évènement hémorragique annuel a été de 4%, soit une réduction du risque hémorragique prédit par le score HAS-BLED (moyenne : 4.02 +/-0.96) de 51%. 3 décès ont été déplorés : 1 directement lié à la procédure (embolisation de la prothèse), le second indirectement lié à la procédure (hémorragie cérébrale sur angiopathie amyloïde cérébrale au cours des 6 mois de monoantiagrégation plaquettaire post-procédure), le dernier de cause indéterminée.

### **CONCLUSION:**

La procédure d'exclusion percutanée de l'auricule gauche suivie d'une mono-antiagrégation plaquettaire semble être une alternative efficace et sécurisée au traitement anticoagulant chez les patients en FA, ayant un antécédent d'AVC et une contre-indication définitive et d'ordre neurologique au traitement anticoagulant. Il est néanmoins important de mieux cerner l'indication de cette intervention en fonction des critères clinico-radiologiques des patients ; l'indication de choix semblant être une forte suspicion d'angiopathie amyloïde cérébrale. Enfin, les résultats des études en cours sur l'introduction de nouveaux anticoagulants oraux au décours d'une hémorragie cérébrale nous permettront bientôt de définir leur place dans cette stratégie thérapeutique.