

**Faculté de Médecine d'Amiens- Université Picardie Jules Verne**

Année 2016

Thèse N°2016-72

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE : NEUROLOGIE**

**FERMETURE DE L'AURICULE DANS LA FIBRILLATION  
AURICULAIRE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE :  
ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA COHORTE AMINENOISE.**

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> juillet 2016

**Par MATHILDE TERRIER**

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Sylvain HERMIDA

Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT

Monsieur le Professeur Pierre KRYSTKOWIAK

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sandrine CANAPLE



Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'avoir aidée dans sa construction. Je vous remercie pour vos enseignements dispensés au cours de ma formation.*

Monsieur le Professeur Jean-Sylvain HERMIDA

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Chef du Service de cardiologie, rythmologie et stimulation cardiaque

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et d'avoir collaboré à ce projet interdisciplinaire.*

Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurochirurgie)

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant d'être membre du jury de cette thèse.*

Monsieur le Professeur Pierre KRYSKOWIAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Président de la CME

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Je vous remercie pour les enseignements que vous m'avez dispensés au cours de ma formation.*

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Praticien Hospitalier (Neurologie)

*Madame Canaple,*

*Je vous remercie de m'avoir fait confiance en me proposant de travailler sur ce sujet passionnant. Merci pour le temps que vous avez passé à diriger ce travail, pour la qualité de votre encadrement et votre disponibilité. Ce fut un plaisir de travailler avec vous pour la thèse et également lors de mes stages d'interne.*





*Je remercie :*

*Mon mari, pour son soutien infaillible et sa patience tout au long de mes études*

*Mes parents pour leur aide précieuse, ma famille et belle famille, qui m'encourage et m'entoure chaleureusement*

*Mes amis, qui me soutiennent par leur bonne humeur et leur optimisme*

*Mes co-internes, devenus amis, avec qui ce fut un réel plaisir de partager ces 4 années d'internat*

*Toutes les personnes dont j'ai croisé le chemin, qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.*



## FERMETURE DE L'AURICULE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE : ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA COHORTE AMIENOISE

### Résumé :

Introduction : La fermeture de l'auricule gauche (FAG) réduit le risque thromboembolique de la fibrillation auriculaire. Elle peut être proposée en cas de d'hémorragie intracrânienne (HIC) qui contre-indique les anticoagulants. L'objectif de cette étude était d'évaluer la survenue d'évènements vasculaires chez les patients ayant eu une FAG au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens après une HIC.

Méthodes : Les patients ayant subi une FAG de juillet 2012 à juillet 2015, inclus dans le registre prospectif français FLAAC, furent sélectionnés s'ils avaient un antécédent d'HIC (hématome intra-parenchymateux ou sous-dural). Les données du suivi cardiologique et neurologique furent recueillies. Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement vasculaire : accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, hémorragique, embolie systémique ou décès de cause vasculaire ou indéterminée. Les données concernant la sécurité de la technique furent recueillies.

Résultats : 23 patients ont eu une FAG. L'âge moyen était de  $74.5 \pm 8.5$  ans, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de  $4.1 \pm 1.7$  et le score HAS-BLED de  $3.5 \pm 0.7$ . Il est survenu un hémopéricarde d'évolution favorable. Au cours du suivi moyen de  $18.3 \pm 8.6$  mois, 5 patients présentèrent un évènement vasculaire soit un taux de 14.3% patients-année (IC<sub>95%</sub> : 6.3% ; 33.3%) : 2 AVC ischémiques, 1 AVC hémorragique, 1 décès de cause vasculaire et 1 de cause indéterminée. Des troubles neurocognitifs majeurs étaient présents chez 33,3% des patients.

Conclusion : Malgré la sécurité de la technique, le taux d'évènements vasculaires survenus après FAG dans notre population d'HIC est élevé. L'intérêt de la technique est à démontrer par une étude randomisée multicentrique.

## SOMMAIRE

<b>1. Introduction</b> .....	13
1.1. La fibrillation auriculaire .....	13
1.2. La prévention des évènements thromboemboliques de la fibrillation auriculaire lors d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne. ....	14
1.3. La fermeture de l'auricule .....	16
1.4. Objectifs de l'étude .....	19
<b>2. Matériel et méthodes</b> .....	21
2.1. Population.....	21
2.2. Méthodes .....	21
2.3. Analyse statistique.....	23
<b>3. Résultats</b> .....	24
3.1. Description de la population initiale .....	24
3.2. Données de la fermeture de l'auricule.....	27
3.3. Critère de jugement principal .....	27
3.4. Critères de jugement secondaires .....	29
<b>4. Discussion</b> .....	32
<b>5. Conclusion</b> .....	39
<b>6. Références</b> .....	40
<b>7. Annexes</b> .....	45
Score CHADS <sub>2</sub> .....	45
Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc .....	45
Score HAS-BLED.....	45
Score NIHSS .....	46
Échelle de Rankin modifiée .....	47
Critères de Boston modifiés.....	47

# 1. Introduction

## 1.1. La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble du rythme cardiaque caractérisé par une contraction irrégulière des oreillettes. Il s'agit d'une pathologie fréquente, concernant entre 600 000 et 1 000 000 de personnes en France et dont la prévalence augmente avec l'âge (1). La gravité de la FA est liée au risque de formation de thrombi intracardiaques qui peuvent emboliser dans la circulation systémique, responsables d'embolies artérielles et notamment d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). Le risque de survenue d'un AVC chez un patient en FA est de 5 % par an, soit un risque relatif de 5 par rapport à un patient en rythme sinusal (2). La FA est ainsi responsable de 15 à 20 % des AVC ischémiques (3).

Il survient entre 100 000 et 145 000 AVC par an en France, dont 15 à 20 % décèdent au cours du premier mois, 75 % des survivants gardent des séquelles. Il s'agit de la première cause de handicap acquis de l'adulte, et de la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (4,5). Prévenir les complications thromboemboliques de la FA est donc un enjeu de santé publique majeur, d'autant que la FA augmente de 50 % le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les trois mois suivant un AVC, indépendamment des autres facteurs de risque (6).

Les scores CHADS<sub>2</sub> et CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (cf. annexes) permettent de stratifier le risque thromboembolique des patients en FA non valvulaire en fonction des antécédents et facteurs de risque du patient (HTA, âge, diabète, pathologie vasculaire, sexe féminin, insuffisance cardiaque, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique). Plus le score est élevé, plus le risque thromboembolique est important. Ainsi, les patients ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc supérieur ou égal à 1, ce qui correspond à tous les patients en FA non valvulaire à l'exception des sujets de moins de 65 ans sans facteur de risque ni antécédent cardiovasculaire, nécessitent la mise en place d'un traitement préventif contre le risque thromboembolique (7–9).

Le traitement de référence est l'anticoagulation par voie orale, soit par les anti-vitamine K (AVK) soit, en deuxième intention, par les anticoagulants oraux directs (AOD) : Apixaban, Rivaroxaban et Dabigatran (10,11). Les AVK réduisent de 68 % le risque d'AVC mais comportent un risque d'hémorragie intracrânienne de l'ordre de 0,5 % des patients traités par an, à l'origine d'un décès ou handicap sévère dans 75 % des cas (12,13).

Du fait du risque hémorragique inhérent à ces traitements, plusieurs scores ont été développés, permettant d'évaluer ce risque lors de la mise en place d'un traitement anticoagulant dans la FA. Le score le plus utilisé est le score HAS-BLED (14,15) (cf. annexe). Il prend en compte l'HTA, l'âge, l'antécédent d'AVC, l'insuffisance rénale ou hépatique, un INR labile, un antécédent ou une prédisposition aux hémorragies, un traitement par aspirine ou AINS ou la consommation d'alcool. Un score élevé (supérieur à 3) signe un haut risque hémorragique à mettre en corrélation au risque thromboembolique du patient, et justifie d'ajuster la surveillance et de s'obstiner à réduire les facteurs de risque hémorragique. D'autres scores (ATRIA (16), HEMORR<sub>2</sub>HAGES (17)) permettent également d'évaluer ce risque. Mais ces scores n'ont pas, ou très peu, inclus dans leur population des patients aux antécédents d'hémorragies intracrâniennes, si bien qu'ils reflètent mal le véritable risque hémorragique de cette population.

## 1.2. La prévention des évènements thromboemboliques de la fibrillation auriculaire lors d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne.

Lors d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne, il existe un dilemme entre la prévention du risque thromboembolique inhérent à la FA et le risque de récurrence d'une hémorragie intracrânienne.

En effet, le risque vital et fonctionnel à la suite d'une hémorragie intracrânienne est important, ce qui nécessite d'instaurer une prise en charge adéquate pour éviter au maximum sa récurrence. Il existe différents types d'hémorragie intracrânienne et, en fonction de l'étiologie sous-jacente, le risque de récurrence diffère.

Les hémorragies parenchymateuses sont classiquement différenciées en hémorragie profonde se localisant au niveau des noyaux gris centraux, et les hémorragies lobaires, plus superficielles, survenant au sein ou à proximité du cortex cérébral. L'hypertension artérielle, par le biais d'une microangiopathie touchant les artéioles perforantes, est souvent responsable d'hématomes profonds. L'angiopathie amyloïde cérébrale est une maladie des petites artères corticales et leptoméningées liée à une accumulation de substance amyloïde dans leurs parois. Elle est fréquemment responsable d'hématomes lobaires, récidivant volontiers. On retrouve de nombreuses autres causes d'hémorragie intraparenchymateuse, citons notamment les malformations vasculaires, les transformations hémorragiques des AVC ischémiques, les tumeurs, les vascularites... Le taux de récurrence des hémorragies intraparenchymateuses est estimé entre 2,1 et 2,4 % par an (18–20). Ce taux de récurrence est

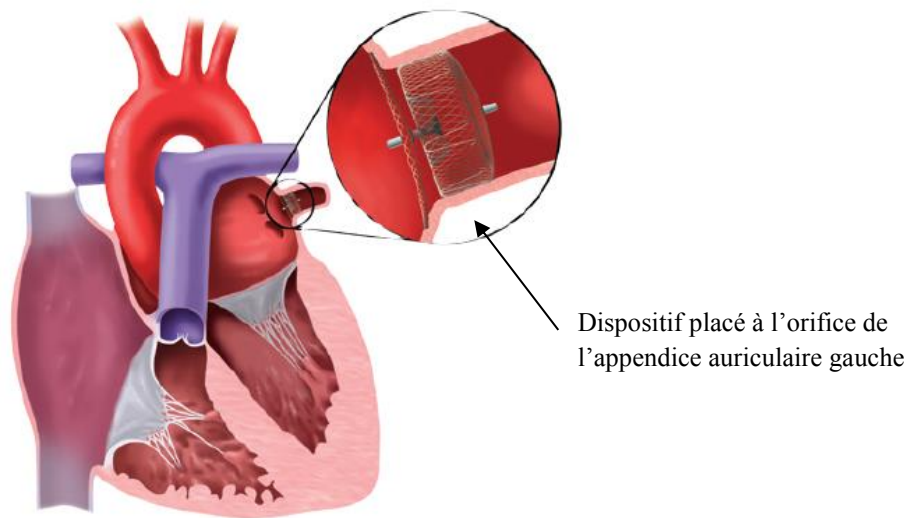
plus élevé en cas d'hématome lobaire, avec un risque relatif estimé à 3,8 (20). Le risque de récurrence dans l'étude de Biffi et al. (21) concernant 208 patients était, à 2 ans, de 15,7 % concernant les hémorragies lobaires versus 3,4 % en cas d'hématomes profonds.

Les hématomes sous durax sont également à risque de récurrence. Il s'agit d'une hémorragie survenant entre la dure mère et l'arachnoïde, parfois à la suite d'un traumatisme, chez des personnes âgées, favorisée par l'atrophie cérébrale et les traitements antithrombotiques. Il n'est pas retrouvé de cohorte prospective permettant d'évaluer le risque de récurrence des hématomes sous durax à long terme. La plupart des études rétrospectives ne mentionnent pas le devenir post-hospitalier. Une étude rétrospective (22) a obtenu un suivi à 3 mois pour 1013 des 1155 patients inclus. Le taux de récurrence retrouvé est de 6,48 %, ceci reflète essentiellement le taux de récurrence hémorragique précoce. La décision de reprendre un traitement anticoagulant en cas d'hématome sous dural reste empirique du fait d'un très faible niveau de preuve (23).

Du fait du risque de récurrence hémorragique, les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracrânienne en fibrillation auriculaire sont rarement anticoagulés. Le risque de récurrence hémorragique serait 3 fois plus élevé en cas de reprise du traitement anticoagulant (18). L'étude CHIRONE (24) estime ce risque à 2,56 % par an dans une population où le traitement a été repris en raison d'une FA pour 45 % des patients.

Concernant les traitements antithrombotiques après une hémorragie intracrânienne, les sociétés savantes recommandent de prendre cette décision au cas par cas, selon l'avis du clinicien. L'anticoagulation et les antiagrégants sont déconseillés en cas d'hémorragie lobaire dû au risque de récurrence hémorragique élevé. En cas de haut risque thromboembolique, un traitement antithrombotique pourrait être envisagé lors d'hémorragie non lobaire (recommandation AHA/ASA (25) et American College of Chest Physicians (26)). Devant le niveau de preuve insuffisant, l'European Stroke Organisation (ESO) n'a pas émis de recommandation (27). Pasquini et al. (28) ont confirmé que les pratiques européennes en matière de reprise d'un traitement antithrombotique après une hémorragie intracérébrale étaient très variables, reflétant la faiblesse des connaissances actuelles.

### 1.3. La fermeture de l'auricule



**Figure 1 : Fermeture de l'auricule gauche par le dispositif ACP**

La fermeture de l'auricule gauche est une stratégie thérapeutique alternative qui se développe depuis quelques années. Elle permet de prévenir des événements thromboemboliques de la FA en s'affranchissant du traitement anticoagulant.

L'appendice auriculaire gauche (ou auricule) est un vestige embryonnaire qui forme un orifice au sein de l'oreillette gauche. En cas de fibrillation auriculaire, du fait de l'absence de contraction auriculaire efficace, il existe un risque de stase sanguine au sein de l'appendice, qui est le lieu de formation de 90 % des thrombi (29). Afin de s'affranchir du traitement anticoagulant, des techniques de fermeture de l'appendice auriculaire gauche ont vu le jour. Initialement, l'occlusion fut réalisée par un abord chirurgical, le plus souvent en association à une autre indication de chirurgie cardiaque. Sur la base de l'expérience chirurgicale, une procédure endovasculaire, moins invasive, s'est développée.

Il s'agit, sous anesthésie générale, d'introduire par cathétérisme veineux le dispositif jusqu'à l'oreillette droite. L'oreillette gauche est ensuite accédée par voie trans-septale, sous guidage ETO. Il est alors possible de larguer le dispositif dans l'orifice de l'auricule, afin de rendre hermétique l'appendice auriculaire à la circulation sanguine et d'empêcher les thrombi qui s'y forment de migrer dans la circulation systémique.



Plusieurs dispositifs ont été développés : PLATOO™, WATCHMAN™ et AMPLATZER CARDIAC PLUG™ (ACP). Différentes études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de cette technique en comparaison au traitement anticoagulant. Deux études randomisées prospectives multicentriques ont cherché à montrer sa non-infériorité :

L'étude PROTECT-AF (30) a été menée chez 707 patients ayant une FA valvulaire avec un score CHADS<sub>2</sub> ≥ 1. Il a été inclus 463 patients dans le groupe interventionnel (dispositif WATCHMAN™) et 244 dans le groupe contrôle traité par warfarine. L'étude PREVAIL (31) a comparé 269 patients avec une FA non valvulaire et un score CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, après la mise en place du dispositif WATCHMAN™, à 138 dans le groupe contrôle sous warfarine. Le critère de jugement principal était le même pour ces deux études à savoir un critère composite incluant les AVC ischémiques et hémorragiques, les décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée et les embolies systémiques. L'étude PROTECT-AF a obtenu un suivi moyen de 2,3 ans. Le taux de survenue de ce critère était de 2,3 % patients-année dans le groupe interventionnel versus 3,8 % patients-année dans le groupe warfarine. La probabilité de non infériorité était > 0.999. La survenue du critère de jugement principal dans l'étude PREVAIL était de 6,4 % dans le groupe interventionnel versus 6,3 % dans le groupe contrôle sur le suivi moyen de 18 mois. Cette étude n'a pas atteint la borne de non infériorité.

Ces études ont été réalisées avec un traitement de 45 jours minimum par warfarine en post interventionnel suivi d'une double anti agrégation par aspirine-clopidogrel pendant 6 mois puis de l'aspirine au long cours. De ce fait, les patients présentant une contre-indication à la warfarine avaient été exclus, notamment en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne.

En parallèle, des études ont été réalisées afin de juger de la possibilité de réaliser ce traitement en cas de contre-indication aux anticoagulants.

L'étude ASAP (32) (avec dispositif WATCHMAN™) a étudié la fermeture de l'auricule chez 150 patients non éligibles aux AVK qui ont reçu en post-interventionnel un traitement par aspirine-clopidogrel ou ticlopidine pendant 6 mois puis aspirine au long cours. Le score CHADS<sub>2</sub> moyen était de 2,8. L'incidence d'AVC ischémique était de 1,7 % alors que l'incidence attendue selon le score CHADS<sub>2</sub> était de 7,3 %. L'incidence d'AVC ischémique ou hémorragique et d'embolie systémique étaient de 2,3 % par an. Cette étude a mis en évidence que l'absence de traitement anticoagulant pour encadrer l'intervention ne semblait pas majorer le risque ischémique péri-procédural. Il a été proposé une double anti agrégation en post interventionnel chez les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants.

L'étude de Kefer et al. (33) (dispositif ACP) a suivi pendant 1 an, de façon prospective 90 patients consécutifs ayant bénéficié de la fermeture de l'auricule en Belgique en raison

d'une contre-indication aux anticoagulants : 53 % d'entre eux pour antécédent d'hémorragie, dont le siège intra ou extra-crânien n'est pas précisé. Le suivi à un an retrouve 94 % de survivants et 88 % de patients libres de complication majeure. Le taux annuel d'AVC ischémique est de 2,14 %, soit plus faible qu'attendu (5,08 %) chez ces patients dont le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen est de 4,4.

Plus récemment, l'étude de Tzikas et al. (34) rapportait l'expérience européenne multicentrique de 1047 patients ayant eu une fermeture de l'auricule par le dispositif ACP entre 2008 et 2013, avec une double antiagrégation plaquettaire pendant 1 à 3 mois au décours suivi d'un traitement par aspirine seule. Il y était rapporté 4,97 % évènements péri-procéduraux majeurs, 2,3 % par an d'évènements thromboemboliques, pour un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 4,5 ± 1,6, et 2,1 % par an d'hémorragies majeures pour un HAS-BLED de 3,1 ± 1,2.

Concernant la sécurité de l'intervention, les différentes études ont montré qu'il existe un risque péri-procédural avec notamment un risque de migration du matériel, d'épanchement péricardique, d'AVC per procédure et d'hémorragies majeures. Le risque de survenue d'un évènement indésirable majeur est de 3,1 % dans l'étude PROTECT-AF, à 4,97 % dans l'étude de Tzikas et al. L'expérience acquise des opérateurs permet de mieux contrôler ce risque. Le taux d'échec des implantations est de 3 à 12 % en raison de l'anatomie de l'auricule, de la présence de thrombus dans l'auricule ou par défaut d'accessibilité (1).

A noter qu'aucune étude n'a étudié le dispositif en comparaison aux anticoagulants oraux directs.

A la lumière de ces données, le dispositif n'est pas validé par la Haute Autorité de Santé (HAS) ni l'American Heart Association (AHA) en traitement de première intention dans la prévention des évènements thromboemboliques dans la FA.

En revanche, l'indication de la fermeture de l'auricule a été retenue par l'HAS chez les patients à haut risque thromboembolique (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4) et présentant une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux (1,10).

Il s'agit d'une alternative thérapeutique intéressante, notamment en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne, en permettant de prévenir du risque d'évènements thromboemboliques liés à la FA tout en s'affranchissant du traitement anticoagulant.

Cependant, les patients avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne ont été peu étudiés dans les études s'intéressant à la fermeture de l'auricule. Dans les études PROTECT-AF et PREVAIL, les patients avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne ont été exclus, ne

pouvant être randomisés dans le groupe anticoagulation. Dans l'étude ASAP, le nombre de patients avec un antécédent d'hématome intracérébral n'est pas précisé (91 % des patients inclus pour une tendance aux saignements : antécédent d'hémorragie digestive, urinaire, respiratoire, du système nerveux central, anévrisme cérébral, dissection aortique, péricardite et endocardite). D'autres études non randomisées (35,36) ont été effectuées chez des patients avec une contre-indication aux anticoagulants mais peu ont inclus des patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne.

L'étude d'Urena et al. (37) a inclus 18 patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne parmi les 52 patients de l'étude. Le type et la localisation de l'hémorragie ne sont pas précisés. Parmi les 52 patients, il a été rapporté 1 AVC ischémique et aucune hémorragie intracrânienne au cours des 20 mois de suivi.

Seules deux études publiées se sont intéressées exclusivement à cette population : Horstmann et al. (38) et Fahmy et al. (39). La première est une étude prospective portant sur 20 patients, réalisée afin de rechercher l'efficacité et la sécurité de cette technique chez les patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne. Aucun des patients, dont le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen était de  $4,5 \pm 1,4$ , n'a présenté d'évènement hémorragique ni ischémique au cours du suivi moyen de 13,6 mois. La seconde est une étude rétrospective, ayant étudié 26 patients consécutivement fermés, 24 en raison d'une hémorragie intracrânienne et 2 en raison d'une hémorragie intraoculaire. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen était de  $4,9 \pm 1,7$ . Un patient a présenté un AIT 20,6 mois après la procédure et un patient est décédé à la suite d'une insuffisance cardiaque à 13 mois de l'intervention.

#### 1.4. Objectifs de l'étude

Les données concernant les patients ayant bénéficié de la fermeture percutanée de l'auricule à la suite d'une hémorragie intracrânienne sont réduites. Le pronostic à long terme de ces patients en terme de récurrence ischémique et hémorragique, bien que prometteur, est encore incertain. Ces patients sont à haut risque de récurrence hémorragique qui est majorée par le traitement antiagrégant au long cours que nécessite le dispositif. Les données sur le pronostic cognitif et fonctionnel sont encore moins bien connues. Il est possible qu'il soit variable selon l'étiologie sous-jacente, ce qui, associé au risque de récurrence hémorragique, pourrait permettre de définir quels sont les meilleurs candidats.

La fermeture percutanée de l'auricule est réalisée au CHU d'Amiens depuis juillet 2012, avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug™ (St Jude Medical™). Plusieurs patients ont bénéficié de cette intervention suite à une contre-indication neurologique à la prise d'anticoagulants.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le risque de survenue d'un évènement vasculaire (AVC ischémique, hémorragique, embolie systémique, décès d'origine cardiovasculaire ou indéterminée) chez les patients ayant eu une fermeture percutanée de l'auricule au CHU d'Amiens, en raison d'une hémorragie intracrânienne.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les données de sécurité de la technique dans cette population et le devenir clinique et fonctionnel de ces patients (autonomie, statut cognitif).

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Population**

Les patients du CHU d'Amiens ayant bénéficié d'une fermeture de l'auricule au CHU d'Amiens depuis la première intervention en juillet 2012 ont été inclus consécutivement dans un registre national, le registre FLAAC (French Left Atrial Appendage Closure Registry) Ce registre avait obtenu les accord du CNIL (n°913086 du 21 mars 2013) et du CCTIRS ( du 26 janvier 2012). Les patients du CHU d'Amiens inclus dans ce registre ont été recensés et les indications de fermeture de l'auricule ont été analysées. Les patients qui avaient eu l'intervention en raison d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne (hémorragie intraparenchymateuse ou hémorragie sous-durale) ont été retenus. La date limite de juillet 2015 pour la réalisation de la fermeture de l'auricule a été fixée afin d'obtenir un recul suffisant sur le devenir des patients.

### **2.2. Méthodes**

Il s'agit d'un travail monocentrique, rétrospectif, descriptif, exploratoire.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ischémique, d'un AVC hémorragique, d'une embolie systémique ou d'un décès de cause vasculaire ou indéterminée.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survenue d'une complication majeure liée à la procédure : AVC ischémique ou hémorragique, décès, épanchement péricardique nécessitant une hospitalisation ou une intervention, migration de la prothèse, hémorragie majeure
- la survenue d'une complication mineure liée à la procédure: pseudo-anévrisme inguinal, fistule artério-veineuse, hématome inguinal, formation d'un thrombus sur la prothèse, épanchement péricardique ne nécessitant pas de drainage ou hémorragie
- la survenue d'un évènement ischémique, d'un AVC ischémique, d'un AIT ou d'une embolie systémique
- la survenue d'une hémorragie intracrânienne
- la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause

- la survenue d'une hémorragie majeure selon les critères du score HAS-BLED: hémorragie entraînant le décès, nécessitant une hospitalisation, une chute de 2 points du taux d'hémoglobine, une transfusion de concentré globulaire ou une hémorragie dans un organe critique.
- la présence d'une altération de l'autonomie, la présence d'un trouble neurocognitif majeur ou mineur.

Les dossiers des patients sélectionnés ont été consultés afin de collecter les caractéristiques initiales des patients au moment de l'hémorragie, de la fermeture de l'auricule ainsi que les données concernant leur évolution. Les données étaient recueillies en consultant les dossiers papiers et informatisés de chaque patient. Les patients étaient systématiquement évalués au cours d'une consultation neurologique à distance de la fermeture de l'auricule. Pour les patients dont certaines informations importantes manquaient, ou pour les patients perdus de vue, le médecin traitant était joint et d'éventuels comptes-rendus d'hospitalisation d'autres centres hospitaliers furent collectés.

La liste des données qui devaient être recueillies dans le cahier d'observation est détaillée ici:

- données sociodémographiques : date de naissance, sexe, poids, taille, latéralité, niveau d'éducation
- antécédents pertinents : HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme actif, éthylisme, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, antécédent d'AVC, d'AIT, d'hémorragie intracrânienne, chute dans l'année précédente, syndrome démentiel connu, cancer évolutif.
- type de fibrillation auriculaire (paroxystique, persistante, permanente)
- score de risque thromboembolique et hémorragique : CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED
- qualification de l'hémorragie intracrânienne ayant motivé la fermeture de l'auricule : type d'hémorragie : lobaire, profonde ou sous dure (les hématomes cérébelleux étaient classés parmi les hématomes lobaires et les hématomes du tronc cérébral parmi les hématomes profonds) ; étiologie présumée de l'hématome, prise en charge chirurgicale de l'hématome, présence d'un déficit moteur ou d'un trouble du langage initial, score NIHSS
- données cardiologiques : taille de l'oreillette, FEVG, présence d'un contraste auriculaire spontané et grade, pression artérielle
- complications liées à la fermeture

- traitements : type de traitement pris au moment de l'hémorragie cérébrale, traitement pris au décours avant la fermeture de l'auricule, durée de la double antiagrégation au décours de la fermeture de l'auricule et type de traitement pris au moment de l'évaluation
- évaluation de l'autonomie et du statut cognitif lors de la consultation de suivi : score NIHSS, échelle de Rankin modifiée, échelle de Barthel, IADL, MMSE, MoCa, recueil du mode de vie
- recueil de la survenue d'évènements intercurrents et du type de traitement anti-thrombotique pris au moment de l'évènement : AVC ischémique constitué, embolie systémique, AVC hémorragique, décès de cause vasculaire, décès d'une cause non vasculaire, décès de cause indéterminée, survenue d'une hémorragie majeure, survenue d'un AIT, survenue de troubles neurocognitifs majeurs ou mineurs.

### 2.3. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse descriptive de la population et des évènements recensés.

Les variables catégorielles étaient exprimées en fréquence, les variables ordinales étaient exprimées avec la médiane et leur écart interquartile, les variables continues étaient représentées avec la moyenne et l'écart type ou la médiane et l'écart interquartile.

Le taux de survenue du critère de jugement principal et de certains critères de jugement secondaires (survenue d'évènements vasculaires ischémiques, survenue d'hémorragies majeures, survenue de décès quelle qu'en soit la cause) a été exprimé en nombre de cas par patients-année. Une courbe de survie sans évènement a été construite avec la méthode de Kaplan-Meier. Pour ces analyses descriptives, le logiciel SPSS a été utilisé.

### 3. Résultats

#### 3.1. Description de la population initiale

De juillet 2012 à juillet 2015, 48 patients ont bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche au CHU d'Amiens, 23 en raison d'un antécédent d'hémorragie intracrânienne.

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 1. Parmi les 23 patients, 11 (47,8 %) étaient des femmes, l'âge moyen au moment de l'intervention était de  $74,5 \pm 8,5$  ans. L'antécédent d'hémorragie intracrânienne était pour 10 (43,5 %) une hémorragie parenchymateuse lobaire, pour 7 (30,4 %) une hémorragie parenchymateuse profonde et pour 6 (26,1 %) un hématome sous dural chronique, dont 83 % avaient été opérés. Concernant les étiologies présumées des hématomes parenchymateux, il était trouvé pour 6 patients (35,0 %) une microangiopathie d'origine hypertensive, pour 6 patients (35,0 %) une angiopathie amyloïde cérébrale probable (2) ou possible (4) (selon les critères de Boston modifiés, cf annexe), pour 1 patient (5,9 %) un cavernome. Il s'agissait d'un surdosage en traitement anticoagulant (INR>4) pour 2 patients (11,7 %) et l'étiologie est restée indéterminée pour 2 patients (un hématome profond à l'âge de 62 ans et une hémorragie lobaire à l'âge de 52 ans). Quant aux hémorragies sous durales, l'ensemble des patients prenait un traitement par anti-vitamine K, sans surdosage au moment du diagnostic. La notion de chute a été retrouvée pour un seul patient.

Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen était de 4,1 (IC<sub>95%</sub> [3,3 ; 4,8]), et le score HAS-BLED moyen était de 3,3, IC<sub>95%</sub> [3 ; 3,7].

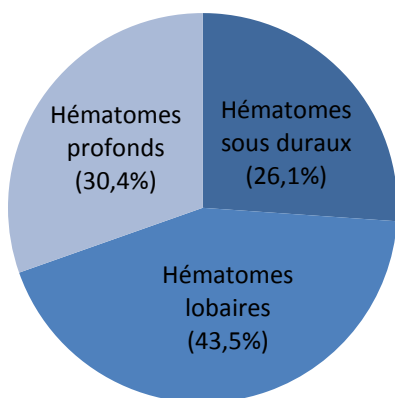


Figure 2 : Type d'hémorragies intracrâniennes

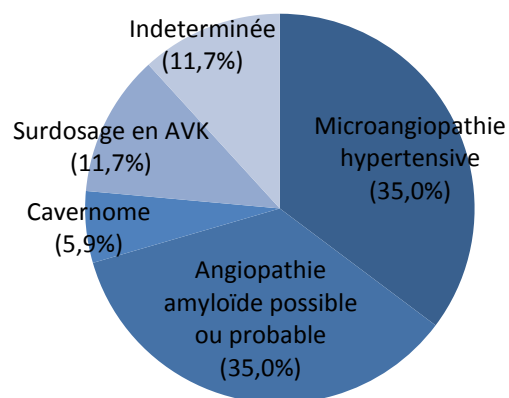


Figure 3 : Etiologie des hémorragies parenchymateuses



**Tableau 1 : Tableau descriptif de la population**

	Population totale (n : 23)	HSD (n : 6)	H. parenchymateuses (n : 17)
<b>Age au moment de la fermeture, moyenne ± écart type</b>	74,5 ± 8,5	80,3 ± 4,6	72,5 ± 8,7
<b>Femme, % (n)</b>	47,8 (11)	66,7 (4)	47,1 (8)
<b>Type d'hémorragie, % (n)</b>			
HSD	26,1 (6)		
H lobaire	43,5 (10)		
H profonde	30,4 (7)		
<b>Prise en charge chirurgicale initiale, % (n)</b>	21,7 (5)	83,3 (5)	0 (0)
<b>Étiologie présumée de l'hémorragie, % (n)</b>			
Microangiopathie hypertensive	26,1 (6)	0 (0)	35,0 (6)
Angiopathie amyloïde possible	17,4 (4)	0 (0)	23,5 (4)
Angiopathie amyloïde probable	8,7 (2)	0 (0)	11,8 (2)
Cavernome	4,3 (1)	0 (0)	5,9 (1)
Surdosage en traitement anticoagulant <sup>(1)</sup>	8,7 (2)	0 (0)	11,7 (2)
Traitement anticoagulant sans surdosage	26,1 (6)	100 (6)	0 (0)
Indéterminée	8,7 (2)	0 (0)	11,7 (2)
<b>Traitement antithrombotique au moment de l'hémorragie<sup>(2)</sup></b>			
Aucun	13,0 (3)	0 (0)	17,6 (3)
Aspirine	4,3 (1)	0 (0)	5,9 (1)
Clopidogrel	4,3 (1)	16,7 (1)	0 (0)
AVK	82,6 (19)	100 (6)	76,5 (13)
rtPA	4,3 (1)	0 (0)	5,9 (1)
<b>Déficit moteur initial, % (n)</b>	65,2 (15)	66,7 (4)	64,7 (11)
<b>Trouble du langage initial, % (n)</b>	39,1 (9)	50,0 (3)	35,3 (6)
<b>Score NIHSS à l'entrée*, médiane [EIQ]</b>		DM	5 [3,5;10]
<b>Antécédent d'AVCL, % (n)</b>	30,4 (7)		
<b>Antécédent d'AIT, % (n)</b>	8,7 (2)		
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, moyenne ± écart type</b>	4,1 ± 1,7	4,5 ± 1,5	3,9 ± 1,8
<b>HAS-BLED, moyenne ± écart type</b>	3,3 ± 0,9	3,5 ± 0,5	3,5 ± 0,7
<b>Type de FA, % (n)</b>			
Paroxystique	47,8 (11)		
Permanente	52,2 (12)		
<b>Taille de l'OG*, moyenne ± écart type</b>	29,0 ± 7,9		
<b>FEVG*, moyenne ± écart type</b>	56,6 ± 9,7		
<b>Délai entre hémorragie et FAG en mois, médiane [EIQ]</b>	6 [4;40]	8 [4;30]	6 [4;43]
<b>Présence d'un contraste spontané au moment de la fermeture, % (n)</b>	27,3 (6)		
<b>Complication majeure, % (n)</b>	4,3 (1)		
<b>Complication mineure, % (n)</b>	8,6 (2)		
<b>Traitement antithrombotique avant FAG<sup>(3)</sup>, % (n)</b>			
Aucun	43,5 (10)	66,7 (4)	35,3 (6)
Aspirine	52,2 (12)	33,3 (2)	58,8 (10)
Clopidogrel	8,7 (2)	0 (0)	11,8 (2)
AVK	0 (0)	0 (0)	0 (0)

H. : Hémorragie ; HSD : Hématome sous dural ; FAG : Fermeture de l'auricule gauche ; EIQ : écart interquartile

\* : Calcul fait sur la base d'un effectif incomplet (données manquantes)

<sup>(1)</sup> : INR > 4 lors de l'admission

<sup>(2)</sup> : total > 23 : un patient sous AVK + aspirine, un patient sous AVK + clopidogrel. A noter un hématome survenu au décours d'une thrombolyse IV pour un AVC ischémique.

<sup>(3)</sup> : total > 23 : un patient sous double antiagrégation plaquettaire.

**Tableau 2 : Description individuelle et évolution des patients ayant eu une fermeture de l'auricule**

	Sexe, Age (ans)	Type d'hémorragie	Étiologie présumée de l'hémorragie	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED	Délai hémorragie - FAG (mois)	Complication majeure	Complication mineure	Traitement antiagrégant avant FAG	Survenue d'un CJP (délai en mois)	Survenue d'un autre évènement (délai en mois)	Traitement au moment de l'évènement
1	F, 76	HSD	Anticoagulation	7	4	4	-	-	Aucun	-	-	0
2	H, 77	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	3	3	48	-	-	Aspirine	-	Décès de cause non vasculaire (M19)	Aspirine
3	H, 86	HSD	Anticoagulation	3	3	37	-	-	Aspirine	-	-	0
4	H, 71	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	6	5	81	-	-	Aspirine	AVC ischémique (M33)	-	Aspirine
5	F, 52	H. lobaire	Inconnue	4	3	7	-	-	Aucun	Décès de cause vasculaire (M16) (Thrombose de la valve mitrale)	-	Aspirine, relayé par héparine lors du diagnostic
6	H, 78	H. lobaire	AAC possible	5	4	11	-	-	Aspirine	AVC ischémique (M1)	Décès de cause non vasculaire (M13)	Aspirine + clopidogrel
7	F, 64	H. lobaire	Cavernome	4	3	5	-	-	Aspirine	-	-	0
8	H, 74	HSD	Anticoagulation	4	3	57	-	-	Aspirine	-	Décédé de cause non vasculaire (M10)	Aspirine
9	F, 81	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	4	4	6	-	-	Aspirine	-	-	0
10	F, 76	HSD	Anticoagulation	5	2	11	-	Hémopéricarde d'évolution spontanément favorable	Aucun	-	-	0
11	H, 73	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	2	4	5	-	-	Aspirine	-	-	0
12	F, 62	H. profonde	Inconnue	1	1	2	Hémopéricarde, drainage à 2 mois post opératoire, d'évolution favorable	-	Aucun	-	-	0
13	F, 59	H. lobaire	AAC possible	2	3	43	-	-	Aspirine	Décès de cause indéterminée (M3)	-	Aspirine
14	F, 66	H. lobaire	Anticoagulation	3	3	1	-	-	Aucun	-	-	0
15	H, 80	H. lobaire	AAC possible	7	4	6	-	-	-	-	-	0
16	H, 74	H. lobaire	AAC possible	2	4	3	-	-	Aucun	-	-	Aspirine
17	H, 70	H. lobaire	AAC possible	7	5	119	-	Éruption cutanée allergique	Aspirine + Clopidogrel	Récidive hémorragie lobaire (M13)	-	Aspirine
18	H, 82	HSD	Anticoagulation	3	3	1	-	-	Aucun	-	-	0
19	H, 78	HSD	Anticoagulation	5	3	6	-	-	Aucun	-	-	0
20	H, 61	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	4	4	47	-	-	Aspirine	-	-	0
21	F, 71	H. profonde	Microangiopathie hypertensive	3	2	2	-	-	Aucun	-	-	0
22	F, 79	H. lobaire	AAC possible	4	4	4	-	-	Aspirine	-	Hémorragie majeure (M3)	Aspirine + clopidogrel
23	F, 81	H. lobaire	Anticoagulation	6	3	7	-	-	Aucun	-	-	0

FAG : fermeture de l'auricule gauche ; CJP : critère de jugement principal ; HSD : Hématome sous dural ; H. : Hémorragie ; AAC : angiopathie amyloïde cérébrale ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### 3.2. Données de la fermeture de l'auricule

Le délai médian de fermeture de l'auricule après l'hémorragie intracrânienne était de 6 mois (écart interquartile (EIQ) [4 ; 40]), avec des délais parfois de plusieurs années. Pour 3 patients, la fermeture de l'auricule a été proposée à la suite d'un accident ischémique cérébral (patients 4, 7 et 17 du tableau 2).

Avant l'intervention, 10 patients ne prenaient aucun traitement antithrombotique (43,5 %), 11 prenaient de l'aspirine (47,8 %), 1 patient prenait du clopidogrel seul (4,3 %) et 1 patient avait une double antiagrégation par aspirine et clopidogrel (4,3 %). Aucun patient n'avait repris de traitement anticoagulant.

Il n'est pas survenu de complication au cours des procédures de fermeture de l'auricule. Au décours, on relève une complication majeure : un patient a présenté une douleur thoracique à deux mois post interventionnel, révélant un hémopéricarde ayant nécessité un drainage percutané, dont l'évolution fut par la suite favorable. On note également comme complications mineures un hémopéricarde dans les suites rapprochées de l'intervention, dont l'évolution fut spontanément favorable et une éruption cutanée dans les suites immédiates de l'intervention (allergie au produit de contraste iodé ou aux anesthésiants ?) (tableau 2).

La médiane de la durée de double antiagrégation après la fermeture de l'auricule était de 8 semaines (EIQ [7 ; 10]).

### 3.3. Critère de jugement principal

Durant le suivi moyen de  $18,3 \pm 8,6$  mois, pour un total de 35 patients-année, 5 patients (21,7 %) ont présenté un évènement vasculaire. Le taux de survenue du critère de jugement principal qui était la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique, d'une embolie systémique ou d'un décès de cause vasculaire ou indéterminé fut de 14,3 % patients-année avec un intervalle de confiance à 95 %, IC<sub>95%</sub> [6,3 % ; 33,3 %].

Les évènements vasculaires survenus sont les suivants (cf tableau 2) :

- un patient a présenté un AVC ischémique sylvien gauche deux mois après l'intervention alors qu'il était sous double antiagrégation plaquettaire. Il n'avait pas été mis en évidence d'étiologie autre que la fibrillation auriculaire, l'échographie trans-oesophagienne n'avait pas

retrouvé de thrombus intracardiaque, il était par contre mis en évidence une fuite entre l'orifice de l'auricule et le dispositif de 2 à 3 millimètres

- un second patient a présenté un AVC sous la forme d'une pluie d'embolies, 33 mois après la fermeture de l'auricule, alors que le patient était traité par aspirine. Le bilan a également mis en évidence une béance du dispositif de 3 millimètres, alors que l'ETO post interventionnelle montrait une parfaite occlusion de l'auricule

- une hémorragie lobaire est survenue chez un patient qui présentait une angiopathie amyloïde cérébrale possible 13 mois après l'intervention, alors que le patient était sous aspirine

- il est survenu une thrombose valvulaire, responsable du décès d'une patiente porteuse d'une bioprothèse mitrale, 16 mois après la procédure. L'étiologie de l'hémorragie lobaire était restée indéterminée (patiente de moins de 55 ans ne remplissant pas les critères d'une angiopathie amyloïde cérébrale, sans surdosage en traitement anticoagulant)

- un décès d'origine indéterminée est survenu au domicile, 3 mois après l'intervention chez une patiente de 59 ans avec antécédent d'hématome lobaire.

Il n'a pas été rapporté d'embolie systémique ni d'AIT.

L'ensemble de ces événements est survenu chez des patients aux antécédents d'hémorragie intra parenchymateuse : 4 parmi les patients aux antécédents d'hémorragie lobaire, 1 parmi les patients aux antécédents d'hémorragie profonde et aucun parmi ceux aux antécédents d'hématomes sous duraux (tableau 2).

Selon la courbe de survie de Kaplan-Meier, la médiane de survie sans événement vasculaire après la fermeture de l'auricule gauche est de 33 mois (figure 4).

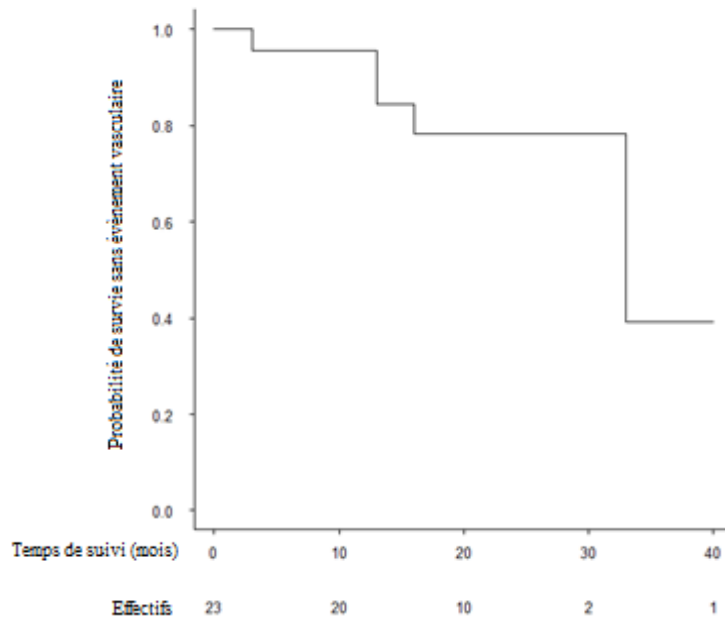


Figure 4:: Courbe de survie sans événement vasculaire (Kaplan-Meier)¶

### 3.4. Critères de jugement secondaires

Parmi notre population, 2 patients (8,6 %) ont présenté un évènement vasculaire ischémique, soit un taux de survenue d'évènement ischémique de 5,7 % patients-année, IC<sub>95%</sub> [1,8 % ; 20,6 %]. Le taux annuel théorique calculé à partir du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc individuel était de 5.1 %, IC<sub>95%</sub> [3.8 % ; 6.3 %] (figure 5).

Il est survenu une récurrence d'hémorragie intracrânienne (4,3 %), soit un taux de 2,8 % patients-année. Le taux de survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique était de 8,6 % patients-année.

Il est également survenu trois hémorragies majeures : en plus de l'hémorragie lobaire rapportée précédemment, et de l'hémopéricarde ayant nécessité une intervention, une patiente a également dû être transfusée du fait de métrorragies dans le cadre d'un cancer de l'endomètre. Le taux d'hémorragies majeures était de 8,6 % patients-année, IC<sub>95%</sub> [3,1 % ; 25,0 %]. Le taux annuel théorique calculé à partir du score HAS-BLED individuel était de 6.0 %, IC<sub>95%</sub> [4,5 % ; 7,4%] (figure 6).

Par ailleurs, il a été constaté trois décès de cause non vasculaire (soit 13 % des patients), deux à la suite d'une pneumopathie (patient 6 et 8) et un suite à un mélanome multi-métastatique découvert quelques semaines après la fermeture de l'auricule (patient 2). Le pourcentage de décès quelle qu'en soit la cause était donc de 22 %, soit un taux de 14,3 % patients-année, IC<sub>95%</sub> [6,3 % ; 33,3 %].

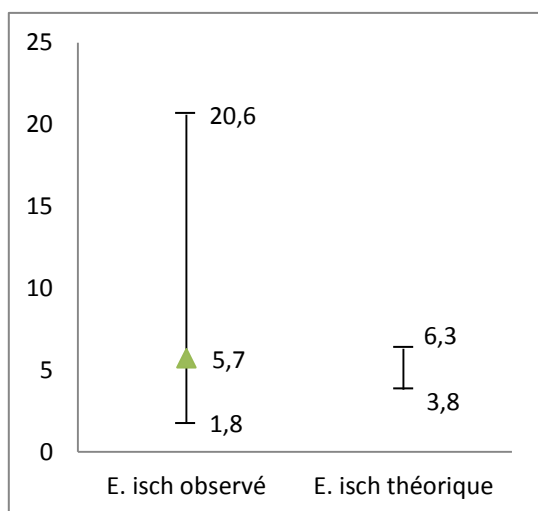


Figure 5 : Taux d'événements ischémiques observés et taux attendu selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (en pourcentage par patient par an)

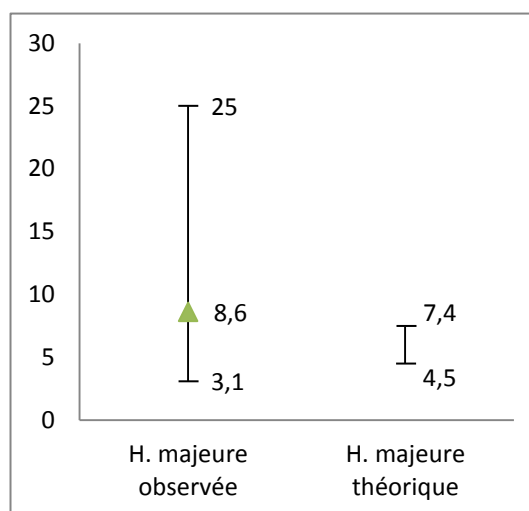


Figure 6 : Taux d'hémorragies majeures observées et taux attendu selon le score HAS-BLED (en pourcentage par patient par an)

Tableau 3 : Devenir des patients

	Population totale (n : 23)	HSD (n : 6)	H. parenchymateuses (n : 17)
<b>Délai d'évaluation après FAG en mois, moyenne ± écart type</b>	18,3 ± 8,6	22,7 ± 10,5	16,8 ± 7,6
<b>Mode de vie*, % (n)</b>			
Au domicile, sans aide	50,0 (9)		
Au domicile, avec aide	44,4 (8)		
Institutionnalisation	5,6 (1)		
<b>NIH lors du suivi*, médiane [EIQ]</b>	1 [1;3]		
<b>Traitement antithrombotique lors de l'évaluation, % (n)</b>			
Aucun	4 (1)		
Aspirine	87 (20)		
AVK	4 (1)		
Héparine	4 (1)		
<b>Trouble neurocognitif majeur*, % (n)</b>	33,3 (6)	60 (3)	23,1 (3)
<b>Trouble neurocognitif léger*, % (n)</b>	27,8 (5)	20 (1)	30,8 (4)
<b>Survenue du critère de jugement principal, % (n)</b>	21,7 (5)	0 (0)	29,4 (5)
<b>Délai de survenue du CJP (mois), médiane [EIQ]</b>	13 [3;15]		

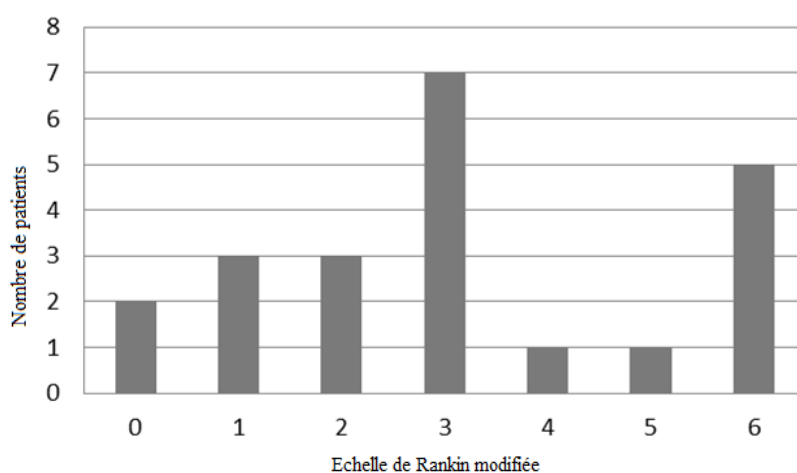
\* : Calcul sur l'effectif des patients survivants (n=18)

H. : Hémorragie ; HSD : Hématome sous dural ; EIQ : intervalle interquartile ; FAG : fermeture de l'auricule

L'ensemble des patients survivants vivait au domicile lors de la consultation de suivi, en dehors d'une patiente déjà institutionnalisée au moment de la fermeture de l'auricule. Près de la moitié d'entre eux avait besoin d'une aide au domicile (tableau 3).

Concernant l'échelle de Rankin modifiée, 36,3 % des patients étaient autonomes (score 0-1-2) soit 47,1 % parmi les survivants et 40,9 % étaient dépendants (score 3-4-5) soit 52,9 % parmi les survivants (figure 7).

Il a été observé des troubles neurocognitifs chez 11 (61,1 %) patients parmi les survivants, majeurs pour 6 (33,3 %) et mineurs pour 5 (27,8 %) d'entre eux selon les critères du DSM-5 (40). Selon les critères diagnostiques des troubles cognitifs vasculaires proposés par le groupe VASCOG, 2 (11 %) répondent aux critères de démence vasculaire et 4 (22 %) (n=4) aux troubles neurocognitifs légers d'origine vasculaire, les autres relèvent d'étiologies mixtes ou autres (41).



**Figure 7 : Echelle de Rankin modifiée lors de l'évaluation à 18.3 ± 8.6 mois**

## 4. Discussion

Cette étude observationnelle rétrospective porte sur les données amiénoises du registre national FLAAC de 23 patients, qui, compte tenu d'une hémorragie cérébrale symptomatique, n'ont pu recevoir un traitement anticoagulant oral en prévention primaire ou secondaire d'une FA à risque moyen ou élevé. L'objectif de la fermeture de l'auricule, réalisée ici avec le dispositif Amplatzer Cardiac Plug™, est de réduire le risque embolique lié à la FA, mais aussi celui de la récurrence d'une hémorragie cérébrale que pourrait induire un traitement anticoagulant, théoriquement contre-indiqué dans cette situation. Cette étude nous a permis de connaître les caractéristiques de ces patients dont le mode d'adressage reflète les conditions réelles de sélection d'un registre cardiologique. Peu de complications majeures liées à la procédure sont survenues (4,3 %). Cependant, il fut observé un taux relativement élevé de 14,3 % patients-années d'évènements vasculaires (AVC ischémique, hémorragique, embolie systémique, décès d'origine vasculaire ou indéterminée) durant la période de suivi moyen de 18,3 mois. La médiane de survie sans évènement vasculaire était de 33 mois.

Dans cette analyse rétrospective, les données ont été recueillies de manière prospective par les cardiologues. Il n'y a pas de perdu de vue et, à l'exception d'un (contacté par téléphone), l'ensemble des patients survivants a pu être vu en consultation de suivi neurologique, permettant de rechercher spécifiquement la survenue de critères de jugement et d'évaluer leur évolution clinique et cognitive. Afin d'obtenir l'exhaustivité la plus complète, le médecin traitant des patients décédés a été contacté et les bases de données hospitalières ont été consultées afin de préciser la cause du décès. Cependant, le recueil des AIT (critère secondaire) n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation ou passé inaperçu, s'avère être une donnée plus difficile à recueillir.

L'étude porte sur un faible nombre de sujets, donnant une place importante au facteur « hasard » concernant les caractéristiques de la population, mais aussi dans la survenue des évènements recueillis. Ceci est à prendre en compte dans l'analyse des résultats obtenus. Notons cependant que la taille de notre cohorte est similaire aux études publiées concernant la fermeture de l'auricule après une hémorragie intracrânienne comme les études d'Horstmann et al., Fahmy et al. et d'Urena et al. (37–39).



Soulignons le délai de 3 ans entre les premiers et les derniers patients inclus dans notre étude avec, au cours de cette période, la publication des recommandations HAS concernant la fermeture de l'auricule en juillet 2014. Selon ces recommandations, certains patients ont bénéficié de cette intervention alors qu'ils ne remplissaient pas tous les critères de fermeture, notamment concernant le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc supérieur ou égal à 4. L'extrapolation de nos résultats selon les critères actuels de fermeture serait donc biaisée. Cependant, en analysant le taux de survenue d'évènements vasculaires majeurs, il est le même dans le sous-groupe qui remplit les critères HAS comparé à la totalité de la cohorte (14,5 versus 14,3 % patients-année), bien que le nombre limité de patients ne nous permette pas d'établir des conclusions définitives.

Le choix du critère de jugement principal était le même que celui des études prospectives ayant étudié la fermeture de l'auricule : critère composite incluant la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique, d'une embolie systémique ou d'un décès de cause vasculaire ou indéterminée. L'étude PROTECT-AF (32) observait un taux de 3,0 % patients-année dans le groupe interventionnel (IC<sub>95%</sub>[2,1 ; 4,3]), l'étude PREVAIL (31) un taux de 6,4 % lors du suivi à 18 mois, et l'étude ASAP (32) un taux de 2,3 % patients par an. Le taux observé de notre étude (14,3 % patients-année) peut être expliqué par le recrutement de patients avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne, critère d'exclusion des études PROTECT-AF et PREVAIL. Les AVC hémorragiques ont un double risque : récurrence hémorragique mais également ischémique (42,43). Notre population est plus âgée comparativement à ces études (74,5 ± 8,5 ans versus respectivement 71,7 ± 8,8, 74 ± 7,4 et 72,5 ± 7,4 ans). Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est quant à lui sensiblement identique : 4,1 versus 3,8 pour l'étude PREVAIL et 4,4 pour ASAP. Le CHADS<sub>2</sub> était de 2,2 pour PROTECT-AF.

Les études de Horstmann et al. (38) et de Fahmy et al. (39), qui comprennent 20 et 26 patients, sont celles dont les patients ont les caractéristiques les plus proches de notre population, puisqu'elles sont, à ce jour, les seules études publiées s'étant exclusivement intéressées à des patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne. Il y est observé une importante différence puisqu'aucun évènement vasculaire n'y est survenu dans l'étude d'Horstmann et al. On note par contre deux évènements dans celle de Fahmy et al. : un AIT et un décès de cause vasculaire. Nous avons pu suivre nos patients plus longtemps ce qui nous a permis de déceler des évènements de survenue tardive (à plus d'un an de la procédure pour la

moitié d'entre eux) et notamment un AVC ischémique ayant eu lieu presque 3 ans après la fermeture de l'auricule. Ainsi ce suivi prolongé ( $18,3 \pm 8,6$  mois versus  $13,6$  mois  $\pm 8,02$  et  $11,9 \pm 13,3$ ) pourrait en partie expliquer la survenue plus fréquente d'évènements vasculaires dans notre cohorte. L'âge de notre cohorte est plus élevé que celle de Horstmann et al. :  $74,5$  ans  $\pm 8,5$  versus  $72,6 \pm 5,8$ , ce qui représente un facteur de risque de récurrence d'évènements vasculaires et le délai de fermeture discrètement plus long ce qui pourrait être responsable d'un biais de survie sélective en faveur de cette dernière. Cependant le score de risque hémorragique HAS-BLED est plus bas (3,3) que dans les études d'Horstmann et al. (4,7) et de Fahmy et al. (4,4), alors que la proportion d'évènements hémorragiques est plus élevée. Il est à souligner que notre cohorte présentait une proportion importante d'hémorragies lobaires (10/23) dont 6 étaient attribuées à une angiopathie amyloïde cérébrale possible ou probable, et que le critère de jugement principal est survenu chez 4 de ces patients. Ainsi, les patients présentant une hémorragie lobaire auraient une tendance plus importante à présenter un évènement vasculaire quel qu'il soit : récurrence hémorragique mais aussi ischémique et décès, tel qu'observé dans la méta analyse de Poon et al. (44).

Le taux d'évènement ischémique observé dans notre cohorte (AVC ou embolie systémique) était de 5,7 % patients-année. Le taux attendu selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc était de 5.1% par an. Les deux patients ayant eu un AVC ischémique probablement embolique avaient une occlusion incomplète de l'orifice de l'auricule par le dispositif, de petite taille, dont la responsabilité ne peut être formellement établie. Pour un patient cette béance est acquise. Ceci souligne l'importance d'un suivi prolongé pour évaluer le risque vasculaire au long cours, et continuer à suivre les données anatomiques cardiaques et leurs conséquences éventuelles sur la perméabilité de la prothèse, l'auricule pouvant continuer à se dilater en lien avec la fibrillation auriculaire, malgré la présence du dispositif. La survenue d'une fuite péri-prothétique à distance de l'intervention a été plusieurs fois rapportée, sans qu'une relation ait été établie avec la survenue d'évènement ischémique (37,45).

Notre cohorte a comporté une récurrence d'hémorragie intracrânienne, un peu plus d'un an après la fermeture chez un patient ayant une angiopathie amyloïde cérébrale probable selon les critères de Boston modifiés (46) . Celle-ci est survenue sous aspirine. Ce taux de 2,8 % patients-année est à rapprocher des taux retrouvés dans la littérature de récurrence d'AVC hémorragique de 2,3 % patients-année dans la méta-analyse de Bailey et al. (19). Il se situe entre 1,3 et 7,4 % à un an dans celle de Poon et al. (44) et jusqu'à 15,7 % à 2 ans en cas

d'hémorragie lobaire (21). La récurrence de l'hémorragie cérébrale est survenue chez un patient avec une première hémorragie cérébrale lobaire, qui est un facteur de risque connu de récurrence des hémorragies intracrâniennes (RR 2,2 à 3,8) (19,20) du fait du lien avec une angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente. Les hémorragies sous-durales et profondes n'ont pas, quant à elles, récidivé dans notre cohorte.

Le taux de survenue d'AVC ischémique et hémorragique est de 8,6 % patients-année, reflétant le cumul du risque thromboembolique et hémorragique de ces patients. Il avait été rapporté un taux annualisé de 4,3 % chez les patients sans FA aux antécédents d'hémorragie intracrânienne (19), et de 8,8 % en cas de FA associée (43). Ce double risque, ambivalent, soulève la question du traitement antiagrégant plaquettaire après la fermeture de l'auricule. Le traitement par aspirine en monothérapie majore le risque hémorragique, et plus encore en cas de double antiagrégation (21,47). Pour près de la moitié de nos patients, il avait été choisi l'abstention thérapeutique comme stratégie thérapeutique avant l'intervention. Au décours de la fermeture de l'auricule, la durée et les modalités de l'antiagrégation plaquettaire sont des paramètres importants à considérer. Il s'agit de trouver un compromis entre le risque ischémique lié à l'implantation de la prothèse et le risque de récurrence hémorragique cérébral. Ce risque ischémique semble lié au temps nécessaire à son endothélialisation complète, estimé entre 3 et 6 mois (1). Il n'y a pas de consensus sur la stratégie antithrombotique post-procédure. Selon les études, la bi-antiagrégation plaquettaire peut être portée à 3 mois (voire 6) puis modifiée au profit de la seule aspirine à faible dose. Dans notre étude, la bi-antiagrégation a été poursuivie pour la durée la plus réduite possible (médiane 8 semaines [7 ; 10]) et suivie d'une monothérapie au long cours par aspirine. A notre connaissance, certains centres utilisent l'aspirine seule en post interventionnel, puis l'arrêtent après quelques mois chez les patients à haut risque de récurrence hémorragique (48), notamment en cas d'hémorragie lobaire.

Au cours du suivi, 5 décès (soit un taux de 14,3 % patients-année) sont survenus dont 2 de cause vasculaire ou indéterminée, comptabilisés dans le critère principal. Ceci reflète la fragilité des patients pris en charge. D'autres études avaient trouvé un taux élevé de décès dans ce type de population : 8,8 % par an en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne (19), jusque 19,1 % par an en cas de FA associée (49).

Nous avons observé une seule complication majeure péri procédurale selon les critères utilisés dans PROTECT-AF. Il s'agissait d'un épanchement péricardique tardif, à deux mois post interventionnel ayant nécessité un drainage percutané et dont l'évolution fut favorable, Le taux de complications majeures de 4,3 % est similaire aux autres études variant de 2,2 à 8,7 % (30–32). Dans les différentes études, ce critère n'est cependant pas identique et les définitions diffèrent concernant les complications majeures. Ainsi, selon les critères de PREVAIL et de l'étude de Tzikas et al., seules les complications interventionnelles dans les 7 jours suivant la procédure furent retenues. Aucun AVC péri-procédural n'est survenu dans notre cohorte.

Comparant le taux d'hémorragies majeures selon les critères HAS-BLED, il est survenu 3 hémorragies majeures au cours de cette étude soit un taux de 8,6 % par an, pour un taux calculé théorique de 4.5 à 7.4% par an. Cet outil de calcul du risque hémorragique, bien que largement utilisé dans les études, comporte cependant des ambiguïtés dans le calcul de son score. Son application n'est pas consensuelle, notamment concernant la cotation des AVC hémorragiques. Effectivement, dans les recommandations de l'HAS et l'ESC (1,9) l'antécédent d'AVC n'est pas précisé comme étant un AVC ischémique ou hémorragique. Il n'est pas défini clairement dans l'étude de Pister et al. (14) ni dans celle de Friberg et al. (7), si les patients aux antécédents d'hémorragie intracrânienne ont été inclus dans le critère « S » de Stroke, dans le critère « B » de Bleeding ou dans ces deux critères. Les pratiques cliniques peuvent diverger, prêtant à confusion. Nous n'avons comptabilisé qu'une fois l'AVC hémorragique dans le critère « B », et les antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT dans le critère « S » ce qui conduit peut être à diminuer les scores HAS-BLED moyen de notre cohorte par rapport aux autres séries. Si nous avions comptabilisé deux fois l'hémorragie cérébrale (« S » + « B »), la comparaison par rapport au taux théorique de survenue d'hémorragies majeures serait alors plus avantageuse pour notre étude. Si le score HAS-BLED a montré sa capacité à prédire un risque hémorragique cérébral (7,50), y compris dans le sous-groupe aux antécédents d'hémorragies cérébrales, il n'a cependant pas été construit pour estimer ce risque dans cette situation particulière. Il apparaît judicieux de construire un score plus adapté et spécifique au risque de récurrence des hémorragies intracérébrales, incluant les données de l'imagerie (notamment la topographie de l'hématome initial, le nombre et la localisation des microhémorragies, l'existence d'une sidérose superficielle), données qui ont montré leur caractère prédictif (20, 21, 51, 52).

Pour près de la moitié des patients survivants (47,1 %), l'autonomie était préservée, ce qui est proche du taux observé (53,8 à 57,1 % ) de la méta-analyse de Poon et al. (44).

En ce qui concerne le pronostic cognitif, nous avons observé des troubles neurocognitifs majeurs (TNCM) chez un tiers (33,3 %) des patients survivants et des troubles cognitifs mineurs (TNCm) chez un peu plus d'un quart (27,8 %) d'entre eux pour une durée moyenne de suivi de 18,3 mois selon les critères du DSM-5. Les troubles cognitifs vasculaires totaux (TNCM et TNCm) selon les critères proposés par le groupe VASCOG (41) sont observés chez un tiers (33 %) des patients, les autres troubles neurocognitifs relèvent d'étiologies mixtes ou autres (41). Notre analyse de ce critère de jugement secondaire est limitée par l'absence d'exhaustivité du statut cognitif initial de l'ensemble des patients et l'absence d'IRM systématique. Dans une étude transversale rétrospective de 78 patients aux antécédents d'hémorragie intracérébrale, il a été observé qu'un quart des patients avaient développé des troubles cognitifs majeurs (23 % ; IC<sub>95%</sub>[13 ; 32]) pendant les trois ans de suivi (53). Dans la cohorte observationnelle prospective PITCH de 167 patients préalablement non déments, après une hémorragie intracrânienne, un déclin cognitif est observé pour 37 % des patients pour un suivi médian de 4 ans (54), le sous-groupe d'hémorragies lobaires est à plus haut risque de conversion vers un syndrome démentiel (55). Le taux de troubles cognitifs majeurs dans la cohorte PITCH est de 14,2 % (55) à 12 mois, basé sur les critères de McKhann et al. (56) soit deux fois moins que dans la nôtre. Nous n'avions pas de critère de sélection cognitive à l'entrée, un âge moyen plus élevé et des critères plus larges (DSM-5). Notons que chez les patients porteurs d'un hématome sous dural, dans notre cohorte, la fréquence de TNCM est très élevée mais les données cliniques initiales étaient réduites et ne nous permettent pas de formuler d'hypothèse sur ce point.



## **5. Conclusion**

Cette étude observationnelle de patients ayant un antécédent d'hémorragie intracérébrale en fibrillation auriculaire portant sur un registre cardiologique « de vraie vie » suggère que la technique de fermeture n'a pas comporté de risque majeur péri-procédural. Cependant, elle s'est accompagnée d'un nombre élevé d'évènements vasculaires puisque un patient sur cinq a présenté un AVC ischémique ou hémorragique ou un décès de cause vasculaire au cours du suivi. Notre étude portant sur un faible nombre de patients ne nous permet pas de généraliser ces résultats. L'association de la fibrillation auriculaire à un antécédent d'hématome confère à ces patients un risque important d'évènements vasculaires, de décès et de troubles neurocognitifs majeurs naturels. Afin de connaître le bénéfice éventuel que peut apporter la fermeture de l'auricule chez ces patients, une étude comparative randomisée versus population avec traitement standard serait nécessaire. Il est indispensable que la sélection, l'évaluation et le suivi soient assurés conjointement par les cardiologues et les neurologues afin de prendre en compte non seulement la récurrence vasculaire, mais aussi le statut cognitif initial et son évolution.

## 6. Références

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée. [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport\\_occlusion\\_transcutanee\\_aag\\_2014-09-18\\_11-44-33\\_990.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_occlusion_transcutanee_aag_2014-09-18_11-44-33_990.pdf)
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ.* 1991 Aug;22(8):983–8.
3. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham study. *Am Heart J.* 1996 avril;131(4):790–5.
4. Accident vasculaire cérébral prise en charge précoce. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc\\_prise\\_en\\_charge\\_precoce\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_argumentaire.pdf)
5. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris).* 2008 Feb;164(2):138–47.
6. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Feb;32(2):392–8.
7. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1500–10.
8. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk 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.
9. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369–429.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr. JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 décembre;64(21):e1–76.
11. HAS juillet 2014 : prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_argumentaire.pdf)



12. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994 Jul 11;154(13):1449–57.
13. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):700–5.
14. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093–100.
15. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(22):2422–34.
16. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 juillet;58(4):395–401.
17. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006 Mar;151(3):713–9.
18. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002 Jul 23;59(2):205–9.
19. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):773–7.
20. Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2000 Jan;31(1):123–7.
21. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010 Aug 24;75(8):693–8.
22. Nayil K, Ramzan A, Sajad A, Zahoor S, Wani A, Nizami F, et al. Subdural Hematomas: An Analysis of 1181 Kashmiri Patients. *World Neurosurg.* 2012 Jan 1;77(1):103–10.
23. Chari A, Clemente Morgado T, Rigamonti D. Recommencement of anticoagulation in chronic subdural haematoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2014 Jan;28(1):2–7.
24. Poli D, Antonucci E, Dentali F, Erba N, Testa S, Tiraferri E, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology.* 2014 Mar 25;82(12):1020–6.
25. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline

- for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2014 Jul;45(7):2160–236.
26. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S – 36S.
  27. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2014 Oct;9(7):840–55.
  28. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2014 Sep;45(9):2643–8.
  29. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996 février;61(2):755–9.
  30. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013 février;127(6):720–9.
  31. Holmes Jr. DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 juillet;64(1):1–12.
  32. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, 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 juin;61(25):2551–6.
  33. Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol.* 2013 Dec;68(6):551–8.
  34. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2015 Jan 22;10(10).
  35. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5;46(1):9–14.
  36. 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 PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 juillet;2(7):594–600.
37. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, 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 juillet;62(2):96–102.
  38. Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, Rizos T, Rauch G, Geis N, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2014 Jan 14;82(2):135–8.
  39. Fahmy P, Spencer R, Tsang M, Gooderham P, Saw J. Left Atrial Appendage Closure for Atrial Fibrillation Is Safe and Effective After Intracranial or Intraocular Hemorrhage. *Can J Cardiol.* 2016 Mar;32(3):349–54.
  40. American psychiatric association. *DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Fifth edition.
  41. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014 Sep;28(3):206–18.
  42. Brønnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1651–8.
  43. Lerario MP, Gialdini G, Lapidus DM, Shaw MM, Navi BB, Merkler AE, et al. Risk of Ischemic Stroke after Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *PloS One.* 2015;10(12):e0145579.
  44. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Jun;85(6):660–7.
  45. Kim J-S, Lee H, Suh Y, Pak H-N, Hong G-R, Shim CY, et al. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2016 Apr 25;80(5):1123–30.
  46. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010 Apr 27;74(17):1346–50.
  47. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2006 Jun 10;367(9526):1903–12.
  48. Panikker S, Lord J, Jarman JWE, Armstrong S, Jones DG, Haldar S, et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2016 Mar 1;

49. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015 Aug 11;132(6):517–25.
50. Chan K-H, Ka-Kit Leung G, Lau K-K, Liu S, Lui W-M, Lau CP, et al. Predictive Value of the HAS-BLED Score for the Risk of Recurrent Intracranial Hemorrhage After First Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014 Jul;82(1–2):e219–23.
51. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124–37.
52. Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2016 Mar;47(3):689–94.
53. Garcia PY, Roussel M, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Peltier J, et al. Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2013 Jan;22(1):80–6.
54. Benedictus MR, Hochart A, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, van der Flier WM, et al. Prognostic Factors for Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2015 Oct;46(10):2773–8.
55. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 Apr 28;
56. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.

## 7. Annexes

### Score CHADS<sub>2</sub> (17)

Insuffisance cardiaque	1 point
Hypertension artérielle	1 point
Age supérieur à 75 ans	1 point
Diabète	1 point
Antécédents d'AVCI, d'AIT ou d'embolie systémique	2 points

### Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (8)

Insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche	1 point
Hypertension artérielle	1 point
Age supérieur à 65 ans	1 point
75 ans	2 points
Diabète	1 point
Antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	2 points
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, pathologie vasculaire périphérique ou plaque aortique)	1 point
Sexe féminin	1 point

### Score HAS-BLED (14)

HTA non contrôlée (systolique supérieure à 160 mmHg)	1 point
Age supérieur à 65 ans	1 point
Antécédents d'AVC (ischémique ?)	1 point
Antécédent d'hémorragie majeure ou tendance au saignement	1 point
Anomalie de la fonction rénale ( dialyse, transplantation, créatinémie > 200µmol/L)	1 point
Anomalie de la fonction hépatique (cirrhose, bilirubine > 2N et ASAT, ALAT, PAL > 3N)	1 point
INR labile (moins de 60 % en zone thérapeutique)	1 point
Traitement par aspirine, AINS	1 point
Mésusage d'alcool (supérieur à 8 unités par semaine)	1 point

## Score NIHSS

Item	Intitulé	cotation	score	
1a	<b>vigilance</b>	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	<b>orientation</b> (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse		
1c	<b>commandes</b> (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué		
2	<b>oculomotricité</b>	0 oculomotricité normale 1 ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	<b>champ visuel</b>	0 champ visuel normal 1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)		
4	<b>paralysie faciale</b>	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	<b>motricité membre supérieur</b>	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut réaliser une contraction musculaire avec ou sans mouvement du membre.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	<b>Dt</b>	<b>G</b>
6	<b>motricité membre inférieur</b>	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	<b>Dt</b>	<b>G</b>
7	<b>ataxie</b>	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	<b>sensibilité</b>	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	<b>langage</b>	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale		
10	<b>dysarthrie</b>	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	<b>extinction, négligence</b>	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
		<b>TOTAL</b>		

## Échelle de Rankin modifiée

0	Pas de symptôme
1	Pas d'incapacité Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès

## Critères de Boston modifiés (46)

	Classic Boston criteria <sup>a</sup>	Modified Boston criteria
<b>Definite CAA</b>	Full postmortem examination demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Severe CAA with vasculopathy</li> <li>• Absence of other diagnostic lesion</li> </ul>	No modification <sup>b</sup>
<b>Probable CAA with supporting pathology</b>	Clinical data and pathologic tissue (evacuated hematoma or cortical biopsy) demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Some degree of CAA in specimen</li> <li>• Absence of other diagnostic lesion</li> </ul>	No modification <sup>b</sup>
<b>Probable CAA</b>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple hemorrhages restricted to lobar, cortical, or corticosubcortical regions (cerebellar hemorrhage allowed)</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage</li> </ul>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple hemorrhages restricted to lobar, cortical, or corticosubcortical regions (cerebellar hemorrhage allowed) or</li> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage and focal<sup>c</sup> or disseminated<sup>d</sup> superficial siderosis</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage or superficial siderosis</li> </ul>
<b>Possible CAA</b>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage</li> </ul>	Clinical data and MRI or CT demonstrating: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single lobar, cortical, or corticosubcortical hemorrhage or</li> <li>• Focal<sup>b</sup> or disseminated<sup>d</sup> superficial siderosis</li> <li>• Age <math>\geq 55</math> y</li> <li>• Absence of other cause of hemorrhage or superficial siderosis</li> </ul>

Abbreviation: CAA = cerebral amyloid angiopathy.

<sup>a</sup>No modification compared to the classic Boston criteria.

<sup>b</sup>Siderosis restricted to 3 or fewer sulci.

<sup>c</sup>Siderosis affecting at least 4 sulci.







## FERMETURE DE L'AURICULE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE : ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA COHORTE AMIENOISE

Résumé :

**Introduction :** La fermeture de l'auricule gauche (FAG) réduit le risque thromboembolique de la fibrillation auriculaire. Elle peut être proposée en cas de d'hémorragie intracrânienne (HIC) qui contre-indique les anticoagulants. L'objectif de cette étude était d'évaluer la survenue d'évènements vasculaires chez les patients ayant eu une FAG au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens après une HIC.

**Méthodes :** Les patients ayant subi une FAG de juillet 2012 à juillet 2015, inclus dans le registre prospectif français FLAAC, furent sélectionnés s'ils avaient un antécédent d'HIC (hématome intra-parenchymateux ou sous-dural). Les données du suivi cardiologique et neurologique furent recueillies. Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement vasculaire : accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, hémorragique, embolie systémique ou décès de cause vasculaire ou indéterminée. Les données concernant la sécurité de la technique furent recueillies.

**Résultats :** 23 patients ont eu une FAG. L'âge moyen était de  $74,5 \pm 8,5$  ans, le score  $CHA_2DS_2-VASc$  de  $4,1 \pm 1,7$  et le score HAS-BLED de  $3,5 \pm 0,7$ . Il est survenu un hémopéricarde d'évolution favorable. Au cours du suivi moyen de  $18,3 \pm 8,6$  mois, 5 patients présentèrent un évènement vasculaire soit un taux de 14,3 % patients-année ( $IC_{95\%}$  : 6,3 % ; 33,3 %) : 2 AVC ischémiques, 1 AVC hémorragique, 1 décès de cause vasculaire et 1 de cause indéterminée. Des troubles neurocognitifs majeurs étaient présents chez 33,3 % des patients.

**Conclusion :** Malgré la sécurité de la technique, le taux d'évènements vasculaires survenu après FAG dans notre population d'HIC est élevé. L'intérêt de la technique est à démontrer par une étude randomisée multicentrique.

*Mots clefs : fibrillation auriculaire, hémorragie intracrânienne, auricule de l'atrium, fermeture, occlusion, prévention vasculaire.*

## LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION IN ATRIAL FIBRILLATION AFTER INTRACRANIAL HEMORRHAGE: AMIENS OBSERVATIONAL COHORT

Abstract:

**Objective:** Left atrial appendage closure (LAAC) in atrial fibrillation reduces thromboembolic risk. It may be a useful therapy when patients are ineligible for anticoagulation, such as after an intracranial haemorrhage (ICH). The purpose of this study was to evaluate safety and efficacy of LAAC after intracranial bleeding in patients in the Amiens University Hospital.

**Methods:** Patients who underwent LAAC between July 2012 and July 2015 were included in a French prospective FLAAC register. They were selected if they had had a previous ICH. Cardiologic and neurologic follow-up data were recorded retrospectively. The primary efficacy endpoint was the occurrence of vascular events: ischaemic or haemorrhagic stroke, systemic embolism, or cardiovascular-related/unexplained death. Safety data were recorded.

**Results:** LAAC was performed in 23 patients. The mean age was  $74.5 \pm 8.5$  years, the  $CHA_2DS_2-VASc$  score was  $4.1 \pm 1.7$ , and the HAS-BLED score was  $3.5 \pm 0.7$ . One case of pericardial effusion occurred having a favourable outcome. During the follow-up (mean;  $18.3 \pm 8.6$  months), 5 patients had a vascular event, equivalent to a rate of 14.3% patient-years ( $IC_{95\%}$ : 6.3%; 33.3%): 2 ischaemic strokes, 1 haemorrhagic stroke, 1 vascular-related death, and 1 unexplained death. Major neurocognitive disorders were detected in 33.3% of the patients.

**Conclusion:** Despite the safe procedure, the rate of vascular events in patients with FA and previous ICH is high after LAAC. The efficacy of this procedure needs to be assessed in a larger randomised multicentre study.

*Keywords: atrial fibrillation, intracranial haemorrhages, atrial appendage, closure, occlusion, stroke prevention.*