



HAL
open science

Évaluation de la fermeture de l'auricule gauche chez les patients ayant présenté une hémorragie cérébrale : une étude amiénoise

Audrey Lieu

► **To cite this version:**

Audrey Lieu. Évaluation de la fermeture de l'auricule gauche chez les patients ayant présenté une hémorragie cérébrale : une étude amiénoise. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2019. dumas-02506608

HAL Id: dumas-02506608

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02506608>

Submitted on 23 Jun 2020

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE FACULTE
DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019-169

**EVALUATION DE LA FERMETURE DE
L'AURICULE GAUCHE CHEZ LES PATIENTS
AYANT PRESENTE UNE HEMORRAGIE
CEREBRALE: UNE ÉTUDE AMIENOISE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME
D'ETAT) SPECIALITE CARDIOLOGIE ET MALADIES
VASCULAIRES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 17 OCTOBRE 2019

Par

Madame Audrey LIEU

PRÉSIDENT DU JURY: Monsieur le Professeur J-S. HERMIDA

JUGES: Monsieur le Professeur Thierry CAUS

Madame le Professeur M-A. SEVESTRE-PIETRI

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

DIRECTEUR DE THESE: Monsieur le Docteur Maciej KUBALA

A 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"

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je tenais à vous remercier pour votre encadrement durant mon internat où j'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances médicales, la rigueur de votre enseignement ainsi que vos grandes qualités humaines, y compris les week-end et jours fériés. Vous m'avez transmis votre passion pour la rythmologie.

A Monsieur le Professeur Thierry CAUS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Chef du service de chirurgie cardiaque

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre accessibilité à travers les patients que nous avons pu avoir en commun. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma sincère admiration pour votre travail.

A Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine vasculaire

Chef du Service de Médecine Vasculaire

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse, et votre disponibilité tout au long de mon internat. Ce fut un plaisir d'être initiée à la médecine vasculaire au travers des staffs et de vos avis dans le service. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur

Thoracique

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement, vos conseils et votre confiance. Vous avez marqué mes premiers pas en rythmologie avec ma première sonde d'entraînement. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Praticien Hospitalier (Neurologie)

Service de Neurologie et Unité de Soins Intensifs Neurovasculaires

Pôle de Neurologie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité dans le cadre de ce travail et dans notre exercice quotidien auprès des patients. J'espère que cela marquera le début d'une belle collaboration. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Maciej KUBALA

Praticien Hospitalier (Cardiologie)

Service de cardiologie, rythmologie et stimulation cardiaque

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Tu m'as fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de participer à mon jury. Je tenais à te remercier pour ta gentillesse et ta disponibilité tant pour ma thèse que lors des visites dans le service. Merci pour ton encadrement et tes précieux conseils pour la réalisation de ce travail. Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon admiration pour tes compétences.

A ma famille,

A Mes parents, merci pour votre soutien et vos encouragements depuis toujours, vous m'avez toujours épaulée quelque soit les circonstances et les kilomètres à parcourir ! A ma cousine, chaque moment à tes côtés est un moment de bonheur. A mon parrain, pour ta rigueur et ton partage du sport et de la nature ! A ma tante Cathy, ma 2ème maman ! A mes grands-parents, merci pour tout votre amour et votre gentillesse. A mon oncle Patrick, un concentré d'amour. A tout le reste de ma famille qui m'a toujours soutenu tout au long de ces années.

A mes amis,

Parce que les études commencent bien avant la fac,

A Hélo, la meilleure voisine de tous les temps ! A Chloris, parce que tu es une bouffée d'oxygène. A Anne, une amitié de 17 ans ! Merci pour nos rires et soirées téléphoniques. A Cyrielle, une chanteuse hors paire. A POX, bien plus qu'un ami.

A Fanny, mon binôme, mon ying, my person. Nous avons su nous compléter durant toutes ses années : dans le meilleur et dans le pire... Tu feras une grande cardiologue. A Lucie, merci infiniment pour ton soutien, une Amie avec un grand « A ». A Stéphanie L, ta présence, tes conseils, ton soutien, et ta capacité de prendre soin des gens qui t'entourent ! A Armand, une timidité qui cache un grand savoir. A Nico et Coco, mes 2 (pin)gouins qui ne formeront bientôt qu'un ! Merci d'être tout autant présents même aussi loin ! A Lucile et Clément, pour votre sourire et votre joie de vivre ! A Andréa et Paul, loin des yeux mais près du cœur ! A Amandine et Yannouh, pour nos pauses cafés à la BU, et nos séances de Bad !

A mes co-internes qui ont partagés mes 4 dernières années, Khalil, ta gentillesse et ta patience ont sauvés mon début d'internat. A Yohann, un co-interne, un chef, merci pour tes conseils en échographie, mémoire et statistiques ! A Quentin, la segmentation de la valve mitrale n'a plus aucun secret pour nous : en ETT, en ETO, à l'endroit, où à l'envers ! Ariane, la « mama », merci pour tes conseils, tes attentions, sans oublié ta cuisine : fantastico ! A Christophe, le papa. A Fabian, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse ! A Cédric, merci d'avoir été le représentant de la « Cardiofamily ». C'était un honneur de travailler avec toi. A Floriane, nos piques-niques au CHU, nos moments chocolatés. A Gagan et ta capacité à convaincre une personne de regarder 6 saisons de GOT en 2 mois. Merci pour ton soutien et ta

présence en toute circonstances! A Charles, plus qu'un compatriote, un ami, un paquito de sancho de cuba, un pilier et un modèle de gentillesse ! A Justine, notre chat noir officiel ! Un petit rayon de soleil qui garde le sourire à tout épreuve. A Khadija et Manel, pour votre énergie. A Valentin, pour ta sagesse et gentillesse aussi grandes que ton cœur. A Marion, et nos soirées BFP et SIRC. A Pierre, mon binôme de rythmo, ton Bashung aura raisonné sur tous les pianos de nos soirées ! A Fatima, une boule d'énergie sur qui on peut compter. A Souad, la force tranquille féminine ! A Maëlle, et nos fous-rires en salle d'échographie! C'était un réel plaisir de travailler avec toi ! A Thomas, pour ton calme et notre passion commune : un bon repas ! A Manon, ta sensibilité derrière ce caractère de feu. Notre bébé est devenue très rapidement grande ! A Agathe, et nos pauses musicales espagnoles. A Jacky, une co-interne adorable et brillante ! A Isa et Paul, les sushi et les perles de chia n'auront plus aucun secret pour vous. A Seyhan, Ahmad, Grégoire, Laura, la relève de la cardio est assurée! A Chloé, mon boute-en train adoré ! A Romain, merci pour les cours de Mario Kart ! A Clément, on va pas se mentir : tu es un néo-réanimateur d'exception! 2 comme toi il n'y en a pas, sache que la cardio reste aussi un très bon choix... A Marie et Lorène : merci pour votre disponibilité et votre gentillesse qui illuminent mes journées lors de vos passages !

A toutes les équipes médicales, paramédicales et secrétaires de cardiologie – rythmologie et soins intensifs cardiologiques du CHU d'Amiens avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

A l'équipe de cardiologie et soins intensifs cardiologiques du CH de Creil, ainsi qu'au Dr Aouate avec qui j'aurai voulu partager ce moment.

A l'équipe de réanimation du CH de Beauvais, et particulièrement à Romain et Nathalie, des réanimateurs d'exception !

A l'équipe de cardiologie et des soins intensifs cardiologiques du CH de Saint-Quentin : A Alex, merci de m'avoir pris sous ton aile depuis l'externat ! A Vincent, tu apportes le sourire quelque soit la situation ! A Mr Colpart, pour votre rigueur. A Stéphanie et ta vision positive! A Abdel, Abdul, merci pour votre bienveillance. A Pierre, Bilel, Florent, une équipe de coronarographistes au top ! A Claire, mon sosie ! A toute l'équipe paramédicale, qui m'ont fait me sentir comme chez moi dès le premier jour avec votre bonne humeur.

A tous les chefs que j'ai pu croiser qui ont permis de me construire et de faire l'interne que je suis actuellement, et le docteur de demain.

A mes externes, avec qui j'ai eu plaisir à travailler. A Audrey, externe et co-interne adorable. Tu feras une excellente hématologue j'en suis persuadée. A Anna, tu as été une externe sur qui on pouvait compter. Je suis sûre que ça perdurera durant ton internat.

A mes proches,

A Annie pour votre présence et votre patience! A Bernard, pour son humour, sa gentillesse, son amour pour la vie. Je n'aurais qu'un seul regret, c'est de ne pas avoir pu partager plus de temps avec vous. A Pierre P, le petit devenu (très) grand ! Ton humour est à l'image de celle de ton père ! C'est toujours un plaisir de partager un moment avec toi !

A Olu, une interne, et chef qui déchire ! Ça a été un honneur d'avoir été ton externe !

A toutes les personnes que j'ai pu oublier, merci d'avoir fait de ce long parcours, un chemin rempli d'expériences et de belles rencontres.

SOMMAIRE

Liste des figures.....	3
Liste des Tableaux.....	4
ABBREVIATIONS.....	5
Partie 1 : Introduction et rappels	6
I. La Fibrillation atriale	6
1. Définition.....	6
2. Epidémiologie	6
3. Physiopathologie de l'auricule gauche dans la FA.....	7
4. Risque thrombo-embolique	8
a. Localisation des thrombus	8
b. Biomarqueurs	9
c. Facteurs de risque échographique	10
d. Evaluation du risque thrombo embolique	10
5. Anticoagulation	11
II. La fermeture de l'auricule gauche	11
1. Rationnel de la FAG.....	11
2. Indications de la FAG.....	13
a. Les recommandations européennes.	13
b. Les recommandations de l'HAS	13
3. Les différentes prothèses per-cutanées.....	13
4. La FAG chirurgicale.....	15
III. Hémorragie cérébrale.....	17
1. Epidémiologie	17
2. Physiopathologie	17
a. Hématome intra- parenchymateux :	17
b. Angiopathie Amyloïde.....	18
c. Hématome sous dural	19
e. Hémorragie méningée	20
3. Risque d'évènement vasculaire cérébral majeur après Hémorragie cérébrale.	20
a. Risque dans la population	20
b. Risque sous traitement anti-thrombotique chez les patients en FA	21
c. Recommandation sur la réintroduction du traitement anticoaglant des patients avec une hémorragie cérébrale	21
V. Rationnel de cette étude.....	23
Partie 2 : Etude.....	24
I. Méthodologie.....	24
1. Paramètres cliniques et paracliniques	24
2. Procédures de FAG.....	26
3. Analyses statistiques.....	27
II. Résultats.....	29
1. Population de l'étude	29
2. Caractéristiques péri-procédurales.....	31
3. Déroulement de la procédure	32
5. Suivi	35
a. Récidive des accidents cérébraux majeurs.....	35
b. Impact de la FAG sur les évènements thrombo-emboliques et hémorragiques	40
c. Les évènements cardio-vasculaire majeurs	41
e. Les décès	46
IV. Discussion.....	49
1. Traitement anti-thrombotique post FAG.	49

a.	Toutes indications de FAG confondu	49
b.	Chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale	50
2.	Impact sur le risque hémorragique et ischémique	52
c.	Risque hémorragique	52
d.	Risque ischémique	53
4.	Evénements cardio-vasculaires majeurs	55
5.	Les décès	56
6.	Limites de notre étude	57
VI.	Conclusion	58
ANNEXES		59
BIBLIOGRAPHIE		65

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Carte du monde illustrant les taux de prévalence de la FA	p.7
<u>Figure 2</u> : Différentes morphologies de l'auricule gauche	p.9
<u>Figure 3</u> : Les différents types de prothèse	p.14
<u>Figure 4</u> : Prothèse Amplatzer Amulet : caractéristiques d'implantation	p.15
<u>Figure 5</u> : Exemples de fermetures d'auricule gauche chirurgicales	p.16
<u>Figure 6</u> : Hématome cérébral profond et lobaire.	p.18
<u>Figure 7</u> : Représentation schématique des manifestations hémorragiques et ischémiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique	p.19
<u>Figure 8</u> : Recommandations ESC sur la réintroduction de l'anticoagulation des patients avec une hémorragie intracrânienne.	p.22
<u>Figure 9</u> : Taux des différents types d'hémorragie cérébrale et répartition des traitement antithrombotiques	p.32
<u>Figure 10</u> : Comparaison des taux des événements ischémiques et hémorragiques de notre étude par rapport au taux théoriques respectifs	p.40
<u>Figure 11</u> : Courbes de survie sans EVCM ou hospitalisation pour IC chez les patients diabétiques, Insuffisants Rénaux Chronique (IRC) et chez les patients avec IRC et diabète	p.45
<u>Figure 12</u> : Courbe de survie de Kaplan Meier des patients insuffisant rénaux c dans le suivi après FAG	p.48

Liste des Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques clinique de la population	p.30
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques de la population : Procédure et Suivi	p.34
<u>Tableau 3</u> : Cause des décès	p.36
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des patients avec AVC ischémique post procédure	p.38
<u>Tableau 5</u> : Comparaison des patients ayant présenté un AVC ischémique ou hémorragique pendant le suivi aux patients sans AVC.	p.39
<u>Tableau 6</u> : Facteurs prédictifs d'ECVM sans les hospitalisations pour décompensation cardiaque (AVC, décès CV)	p.43
<u>Tableau 7</u> : Facteurs prédictifs d'évènements cardio-vasculaires majeurs (AVC, décès CV et Hospitalisations pour décompensation cardiaque)	p.44
<u>Tableau 8</u> : Facteurs prédictifs de décès après FAG	p.47
	p.48

ABBREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT : Accident Ischémique Transitoire
ALAT : Alanine aminotransférase
ASAT : Aspartame aminotransférase
AVK : Anti-Vitamine K
AVC : Accident Vasculaire cérébrale
CV : Cardio-Vasculaire
DAPT : Double Anti-agrégation-Plaquettaire
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
ECVM : Evènements Cardio-Vasculaire Majeurs
ESC : European Society of Cardiology (Société européenne de cardiologie)
ETO : Echographie Trans-oesophagienne
FA : Fibrillation Atriale
FAG : Fermeture de l'Auricule Gauche
FAN : Facteur Anti-Natriurétique
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
HAS : Haute Autorité de Santé
HIP : Hématome intra-parenchymateux
HM : Hméorragie Méningée
HSD : Hématome Sous-Dural
IC : Insuffisance Cardiaque
IDM : Infarctus du myocarde
INR : International Normalized Ratio
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
RCP : Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire
SAPT : Simple Anti-agrégation Plaquettaire

Partie 1 : Introduction et rappels

I. La Fibrillation atriale

1. Définition

La fibrillation atriale correspond à une arythmie cardiaque caractérisée par une désorganisation de l'activité électrique, associée à une contraction inefficace de l'oreillette gauche. Il en résulte une contraction irrégulière ventriculaire.¹ Le diagnostic de fibrillation atriale requiert un électrocardiogramme retrouvant des intervalles RR irréguliers, l'absence d'onde P individualisée et un cycle atrial inférieur à 200ms.¹

2. Epidémiologie

La fibrillation atriale a été retrouvée comme facteur de risque indépendant de risque thrombo-embolique et de décès dans l'étude de *Framingham*.²

En 2010, la prévalence mondiale de la FA chez l'homme était de 6% soit 20,9 millions d'hommes, et de 3,7% chez la femme soit 12,6 millions³. L'incidence estimée de la FA dans les prochaines années est en augmentation de 2,7 millions nouveaux cas par an chez l'homme, et de 2,0 millions par an chez la femme.³ La prévalence de la FA varie selon les continents: une plus grande majorité sur le continent américain, et moindre en Asie ou en Afrique (*figure1*).

Elle est associée à un risque plus élevé d'AVC ischémique, d'insuffisance cardiaque, de mort subite et de morbidité cardio-vasculaire.⁴ La fibrillation atriale est donc un problème de santé publique majeur qui ne cesse de s'accroître. En Europe, en 2030, il est estimé une incidence de 14 à 17 millions de patients porteurs de FA, soit 120 000 à 150 000 nouveaux cas par an.⁵

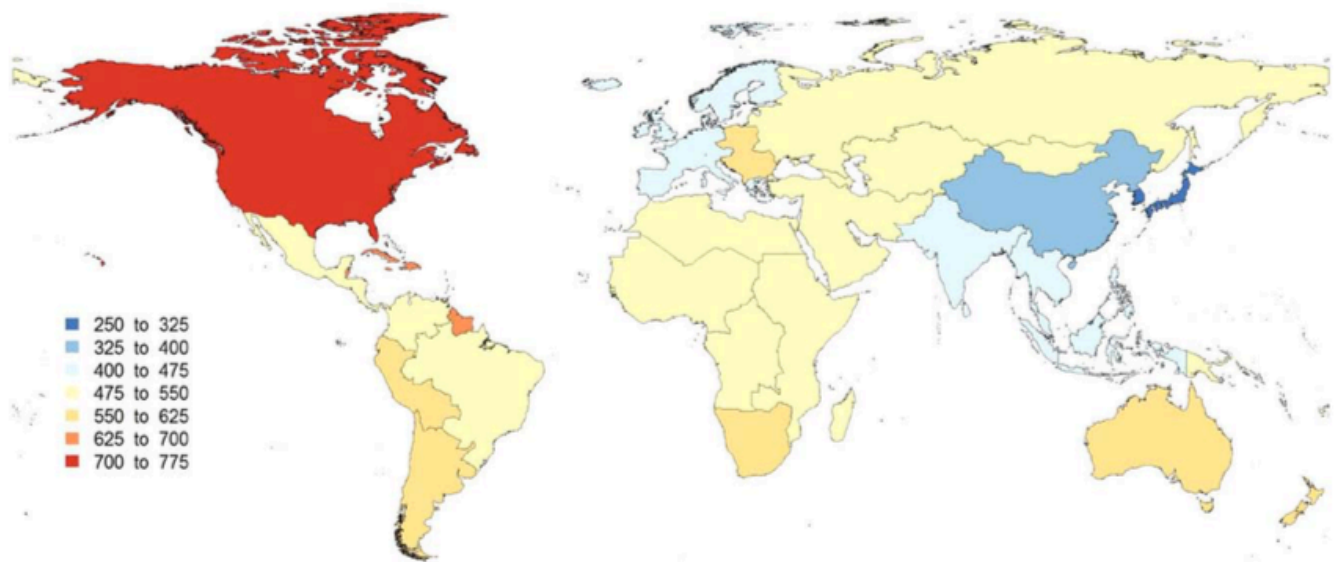


Figure 1 : Carte du monde illustrant les taux de prévalence de la fibrillation auriculaire ajustés en fonction de l'âge (pour 100 000 habitants) dans les 21 régions du monde de cette maladie, en 2010.³

3. Physiopathologie de l'auricule gauche dans la FA

L'auricule gauche est un reliquat embryonnaire de l'oreillette gauche. A la différence de l'oreillette gauche, elle comporte des trabéculations formant des cryptes, comme le ventricule. Elle est généralement longue, et peut avoir plusieurs lobes. Le péricarde en regard est plus fin. Différentes formes sont décrites.

Sur le plan physiopathologique, l'auricule gauche a comme fonction de chambre de décompression durant la systole ventriculaire et durant l'augmentation de pression de l'oreillette gauche. Une de ses fonctions principales est le stockage du peptide natriurétique (FAN). Il a donc une fonction importante sur la régulation du volume intra-vasculaire par relargage de FAN dans la circulation sanguine. Dans un cœur normal, 30% du FAN est contenu dans l'auricule gauche.⁶ La contraction de l'auricule gauche est meilleure que celle de l'oreillette gauche.

L'ostium est le plus souvent excentré, localisé entre le ventricule gauche et la veine pulmonaire supérieure gauche.

La relation entre le débit de l'auricule gauche et le remplissage ventriculaire gauche soulève la question de savoir si l'appendice se contracte activement ou s'il fonctionne passivement. Celui-ci est comprimé et vidangé par le ventricule gauche

pendant la diastole grâce à la pression négative provoquée par le remplissage ventriculaire.⁶ Il existe des preuves pour soutenir que la contraction de l'auricule gauche est active en rythme sinusal, incluant les crêtes musculaires proéminentes qui s'atrophieraient en l'absence de contraction.⁷

Les patients atteints de FA ont un volume et une surface luminale de l'auricule gauche significativement plus importants que les patients sans FA. De plus, chez la plupart des patients atteints de FA chronique, il existe un épaissement endocardique plus notable de l'auricule gauche fait de fibrose et de tissu élastique (fibroélastose endocardique). Ce qui suggère qu'à cause du remodelage de l'auricule gauche, sa contraction active est diminuée et que le risque de formation de thrombus est accru.⁸

4. Risque thrombo-embolique

a. Localisation des thrombus

Les facteurs aboutissant à un environnement prothrombotique sont différents selon le type de FA, qu'elle soit rhumatismale ou non. Dans la FA non rhumatismale, l'auricule gauche se comporte comme une poche inactive pouvant être le lieu principal de formation de thrombus, en particulier avec des anatomies complexes (*figure 2*).⁹ Contrairement à la FA rhumatismale, où le ralentissement du remplissage de l'oreillette gauche dans la valvulopathie mitrale rhumatismale donne suite à une stase sanguine (et donc le risque de formation de thrombus) dans toute l'oreillette gauche, sans localisation préférentielle pour l'auricule.¹⁰ Comme le montrait la méta-analyse réalisée par Blackshear et al, il n'était retrouvé que 54% des thrombi localisés dans l'auricule gauche chez les patients porteurs d'une FA rhumatismale, contre 91% chez les patients porteurs d'une FA non rhumatismale.¹¹



Figure 2 : Classification de l'auricule gauche et ses mesures. Exemples de différentes morphologies de l'auricule gauche : (A) Cactus, (B) Choufleur, (C) aile de poulet, (D) windsocks. Différentes vues au scanner : (E) en haut, (F) de face, (G) par en bas. (H-I-J-K-L-M) Exemple typique des mensurations scannographique de l'auricule gauche.

b. Biomarqueurs

Les modifications fonctionnelles et structurelles du myocarde de l'oreillette et de l'auricule gauche, génèrent un milieu prothrombotique. Même de courts épisodes de FA entraînent des lésions du myocarde auriculaire et l'activation de facteurs prothrombotiques à la surface de l'endothélium auriculaire, parallèlement à l'activation des plaquettes et des cellules inflammatoires, ce qui contribue à un état prothrombotique majoritairement dans l'auricule gauche.^{12,13} L'absence de contraction auriculaire, ainsi que l'activation du système de coagulation peut expliquer en partie pourquoi de courts épisodes de FA transmettent un risque d'accident vasculaire cérébral à long terme.

c. Facteurs de risque échographique

Plusieurs éléments échographiques de l'auricule gauche ont été retrouvés comme facteurs de risque indépendant d'AVC ischémiques : vitesse de vidange de l'auricule gauche < 20cm/s (Hazard Ratio (HR):1,7), contraste spontané dans l'auricule gauche (HR : 3,7) et la présence d'un thrombus dans l'auricule gauche (HR 2,5).¹⁴

d. Evaluation du risque thrombo embolique

Le risque embolique était variable selon les études : entre 2 et 18 % chez les patients porteurs de FA non valvulaire, avec un HR entre 1,6 et 4,1 selon les études.

Initialement, le score « CHADS₂ » a été développé en 2001, en conférant un point pour chacun des critères augmentant de façon indépendante le risque embolique lors de fibrillation atriale non valvulaire, tels que : un épisode d'insuffisance cardiaque récent (FEVG ≤ 40%), l'âge supérieur ou égal à 75 ans, un antécédent d'hypertension artérielle, et de diabète. L'apparition d'un épisode embolique est un facteur de risque indépendant beaucoup plus important de récurrence, il lui a alors été attribué 2 points si ce critère était présent.¹⁵ Il a ensuite été développé le score « CHA₂DS₂-VASc » permettant de différencier les patients à plus faible risque thrombo-embolique, ne devant pas bénéficier d'un traitement anti-thrombotique. Ce score ajoutait d'autres facteurs de risques indépendants comme le sexe féminin, une maladie vasculaire documentée et le risque supplémentaire à partir de l'âge de 65 ans. Le score attribue 2 points aux facteurs de risque élevé d'antécédents d'AVC, d'AIT, ou d'embolie systémique, ainsi qu'à l'âge supérieur ou égal à 75 ans, 1 point étant attribué aux autres facteurs de risque.¹⁶

L'auricule gauche est donc le lieu d'une thrombogénicité la plus importante chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale. L'exclure de l'appareil cardiovasculaire ou empêcher l'émergence de thrombi local à ce niveau est une technique nécessitant des études randomisées.

5. Anticoagulation

Il est recommandé d'estimer le risque thrombo-embolique chez les patients en FA à partir du score CHA₂DS₂VASc. Les patients avec un score supérieur ou égal à 1 pour les hommes, et supérieur ou égal à 2 pour les femmes devaient bénéficier d'un traitement anticoagulant.¹

La première approche pour limiter le risque thrombotique résultait d'un traitement anti-thrombotique. Tout d'abord par de l'Aspirine, puis par des anti-coagulant: soit par voie sous-cutanée ou intra-veineuse (héparine), soit par voie orale (AVK et nouveaux anti-coagulants oraux).

Mais il avait été retrouvé plusieurs limitations à une anticoagulation au long cours :

- Augmentation du risque de saignement
- Surveillance régulière de l'INR, avec difficulté de maintenir l'INR dans les valeurs cibles
- L'absence de compliance des patients
- Une réticence des praticiens à prescrire une anticoagulation efficace, surtout chez les patients âgés chez qui nous recensons plus de chutes, d'hypertensions, et de multiples co-morbidités.
- La nécessité d'arrêter l'anticoagulation pour des chirurgies, procédures, examens diagnostiques.
- Survenue d'AVC même sous traitement anticoagulant bien conduit.

II. La fermeture de l'auricule gauche

1. Rationnel de la FAG

Comme expliqué précédemment, la FA est un facteur de risque pro-thrombotique avec une majoration de la stase sanguine principalement localisée dans l'auricule gauche dans la FA non rhumatismale. 2 études randomisées ont été réalisées afin d'étudier cette technique:

La première étude réalisée était l'étude PROTECT-AF.¹⁷ Elle a étudié l'efficacité et la tolérance de la FAG, par la prothèse Watchman, versus la Warfarine pour la prévention embolique de la FA. L'étude a été menée de Février 2005 à Juin 2008 incluant 707 patients avec une randomisation en 2/1. Après l'implantation de la prothèse, les patients avaient été mis sous Warfarine et Aspirine pendant 6 semaines, puis relayés par une double anti-agrégation plaquettaire (Plavix et Kardegic) pour une durée de 6 mois, relayée par la suite par de l'Aspirine seule au long cours. L'analyse en per protocole n'avait pas révélé de supériorité de la FAG contre la Warfarine en terme d'AVC, d'événement thrombo-embolique et de décès cardiovasculaires inexpliqués. Mais l'analyse en intention de traiter a retrouvé une supériorité de la fermeture de l'auricule avec un HR à 0,66. Sur le critère de la tolérance, les deux traitements étaient similaires.

La seconde était l'étude PREVAIL¹⁸ afin d'évaluer l'inocuité et l'efficacité de la FAG versus le traitement de référence : la Warfarine pour la prévention du risque d'AVC chez les patients porteurs d'une FA. Tous les patients inclus étaient porteurs d'une FA avec un risque embolique élevé. Ils étaient répartis au hasard dans un des deux groupes (FAG ou traitement par Warfarine). Les patients ayant reçu le traitement par FAG étaient mis sous Kardegic et Warfarine pour une durée minimale de 45 jours jusqu'au contrôle de la fermeture complète de l'auricule. Le traitement était alors switché par une double anti-agrégation plaquettaire (Kardegic – Plavix) jusqu'à 6 mois, puis ils étaient mis sous simple anti-agrégation au long cours. L'étude avait duré 26 mois. Ils avaient surveillé le taux global d'AVC et de décès, l'efficacité tardive d'ischémie: AVC et embole systémique à 1 semaine après randomisation. Et un 3^{ème} critère principal avait été recherché : l'inocuité précoce, traduit par l'apparition de complication après la procédure. Cette étude de non infériorité retrouvait également une alternative raisonnable à la warfarine au long cours dans la prévention des AVC ischémiques chez les patients porteurs d'une FA.

2. Indications de la FAG

a. Les recommandations européennes.

Suivant les dernières recommandations européennes de cardiologie de 2016¹:

- En classe IIb, la FAG peut être envisagée pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de FA avec une contre-indication au traitement anticoagulant au long cours (exemple : patient ayant déjà présenté un saignement menaçant le pronostic vital, sans cause réversible)

b. Les recommandations de l'HAS

Les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) de juillet 2014¹⁹:

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

3. Les différentes prothèses per-cutanées

La première prothèse fut la prothèse PLATOO implantée en 2001. Elle a été examinée lors d'une étude prospective montrant une diminution du risque embolique par rapport au taux d'évènements emboliques estimés par le CHA₂DS₂-VASc.²⁰ La prothèse WATCHMAN a par la suite été étudiée lors de 2 études randomisées: PROTECT-AF et PREVAIL. La prothèse AMPLATZER a été étudiée dans deux registres et deux séries de cas prospectives dont deux ayant inclus uniquement des patients non éligibles aux anticoagulants. La seule étude ayant comparé les dispositifs WATCHMAN et AMPLATZER n'était pas randomisée. (*figure 3*)

Une étude multicentrique prospective de la prothèse AMPLATZER Amulet a été réalisée chez 1088 patients dans le monde. Celle-ci a retrouvé un taux important de succès de la procédure, avec un faible taux de complication chez des patients à haut risque ischémique et hémorragique.²¹ La prothèse était introduite par un cathéter de 12 à 14 french. Ses caractéristiques sont résumées sur la *figure 4*.

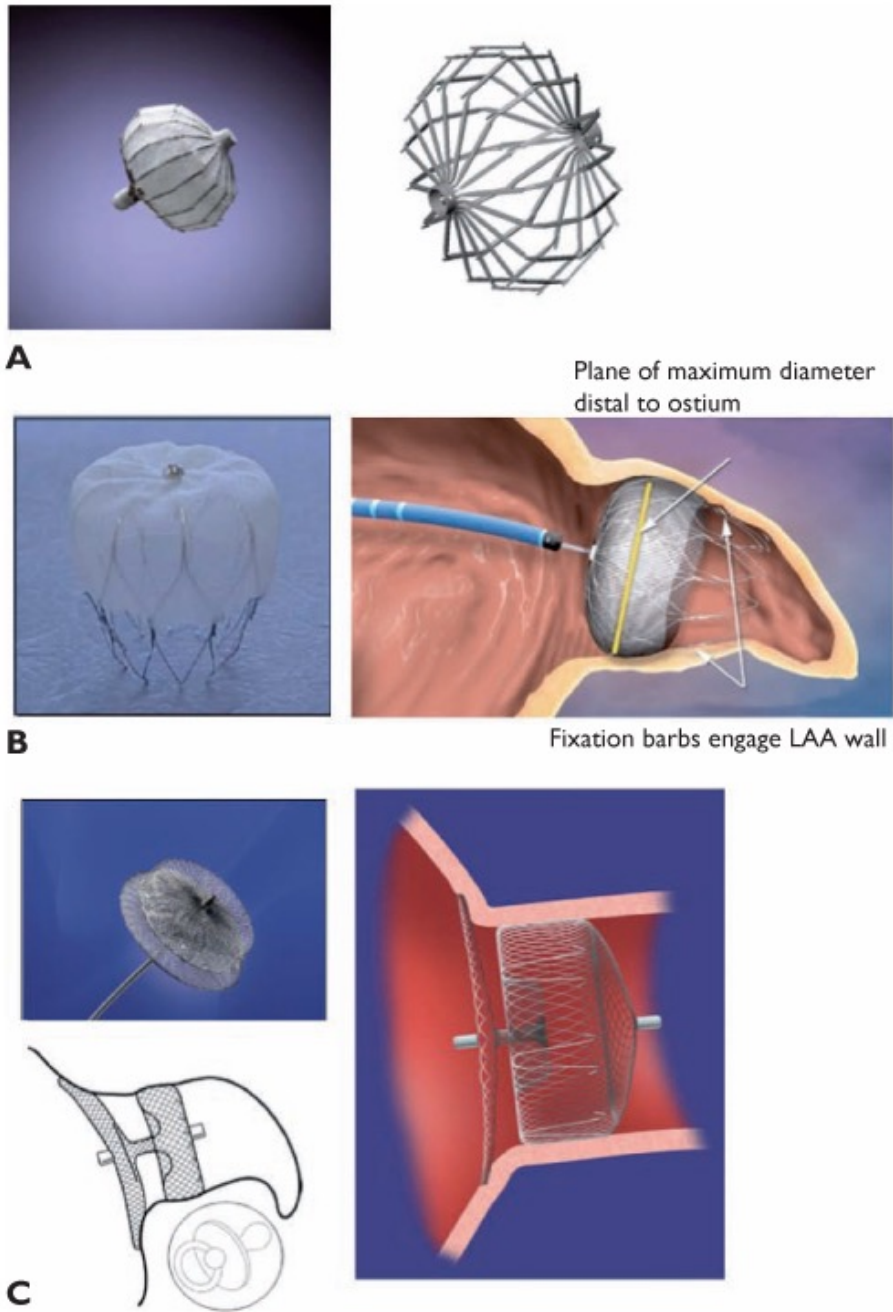


Figure 3 : Les différents types de prothèse A : prothèse Platoo ; B : prothèse Watchman ; C : prothèse Amplatzer

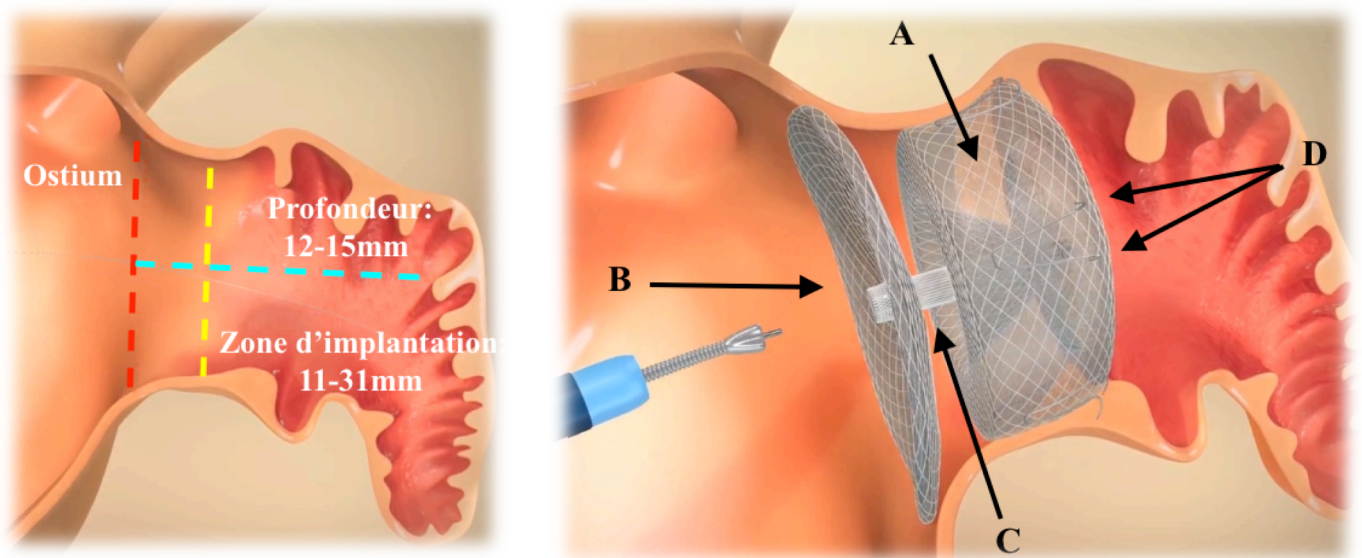


Figure 4: Prothèse Amplatzer Amulet : caractéristiques d'implantation. A : Lobe (à l'intérieur de l'ostium de l'auricule, et conçu pour être conforme à l'anatomie de l'auricule gauche). B : Disque (complètement scellé à l'orifice). C : Tige (maintient la tension entre le lobe et le disque, et permet à l'appareil de s'auto-orienter). D : Fils stabilisateurs (pénètrent dans la paroi de l'auricule et aident au maintien l'appareil en place).

4. La FAG chirurgicale

La fermeture de l'auricule gauche chirurgicale concomitante à une chirurgie cardiaque est pratiquée depuis plusieurs décennies via diverses techniques comme :

- La ligature simple
- La création d'une bourse
- La suture endocardique
- La technique d'invagination et de double suture
- L'amputation chirurgicale et suture
- Les agrafes chirurgicales
- La prothèse Atriclip chirurgicale
- La prothèse TigerPaw chirurgicale
- L'Endoloop snare
- Le système de ligature de vaisseaux « LigaSure TM vessel »

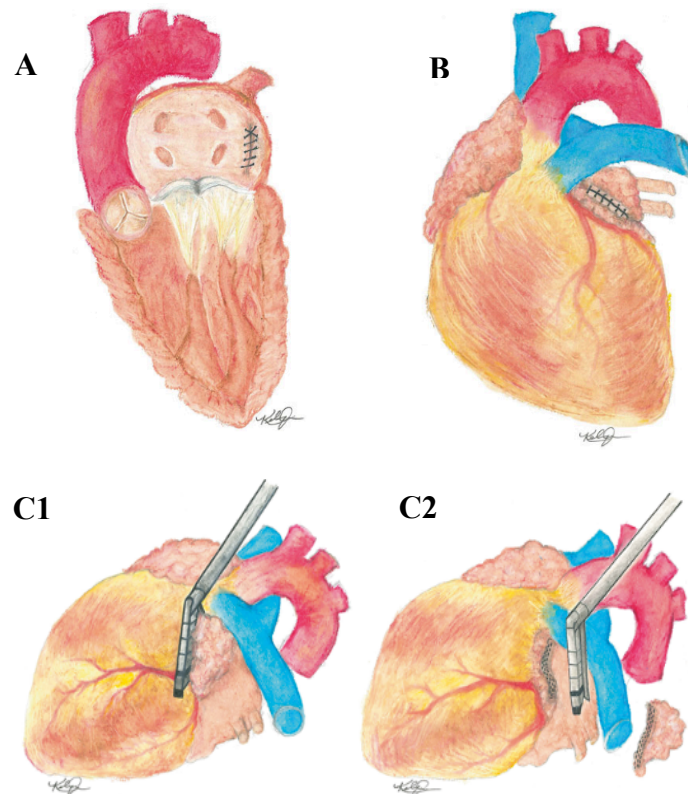


Figure 5 : Exemples de fermetures d'auricule chirurgicales : Suture endocardique (A), Suture épiscopardique (B), Mise en place des agrafes chirurgicales (C1) puis exérèse de l'auricule gauche (C2).

De nombreuses études observationnelles indiquent la faisabilité et la sécurité de l'occlusion / exclusion chirurgicale de l'auricule gauche, mais seules quelques données d'essais contrôlés sont disponibles. Le flux résiduel après FAG ou une exclusion incomplète de l'auricule gauche peut augmenter le risque d'AVC. Ce qui explique la nécessité de poursuivre une anticoagulation efficace en classe I d'après les recommandations de l'ESC après une exclusion de l'auricule gauche chirurgicale.¹

Les recommandations européennes publiées en 2016 retiennent l'indication de FAG chirurgicale¹:

- En classe IIb, l'occlusion chirurgicale de l'auricule gauche peut être envisagée pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA ayant une indication de chirurgie cardiaque.
- En classe IIb, l'occlusion chirurgicale l'auricule gauche peut être envisagée pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA ayant une indication de chirurgie thoracique.

III. Hémorragie cérébrale

1. Epidémiologie

L'hémorragie cérébrale est la 2^{ème} cause d'accident vasculaire cérébral. Elle est spontanée dans 78-88% des cas²². Elle provient généralement de la rupture spontanée de petits vaisseaux fragilisés par l'hypertension ou l'angiopathie amyloïde. Une hémorragie cérébrale secondaire survient dans une minorité de cas suite à une anomalie vasculaire, tumeur ou trouble de la coagulation. Dans les pays développés, l'incidence de l'hémorragie intra-crânienne secondaire à l'HTA a diminué avec l'amélioration du contrôle de la pression artérielle.²³ Cependant, dans les pays en développement, la fréquence de l'HIC n'a pas diminué. Son incidence annuelle ajustée à l'âge en 1990 était de 81,4 cas par 100 000 patients années, et de 99,43 cas par 100 000 patients année en 2010.²⁴

Comparé à l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique entraîne une mortalité plus élevée et une invalidité plus grave²⁵.

Dans le monde entier, l'incidence d'HIC est restée stationnaire de 1990 à 2010²⁴. Ce qui était probablement attribuable à :

- une augmentation d'HIC lobaire secondaire à une incidence élevée de l'angiopathie amyloïde chez les personnes âgées de plus de 75 ans
- une augmentation récente des thérapies antithrombotiques dans cette population.

À mesure que la population vieillit, l'incidence des HIC dues à l'angiopathie amyloïde pourrait encore augmenter à l'avenir.²⁶

2. Physiopathologie

a. *Hématome intra-parenchymateux :*

Les hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses représentent 20% des AVC, 80% des AVC sont ischémiques. On distingue les hémorragies intra-parenchymateuses en fonction de leur localisation : profonde (noyaux gris centraux, substance blanche profonde) (**Figure 6 image A**), superficielles (ou «

lobaires ») (**Figure 6 image B**), les hématomes sous-tentoriels (protubérance, cervelet). L'HTA est responsable de 50% de ces hématomes intraparenchymateux, les autres causes sont les malformations artério-veineuses et les cavernomes, les troubles de l'hémostases, les tumeurs cérébrales, l'angiopathie amyloïde pour les causes les plus fréquentes.²⁷

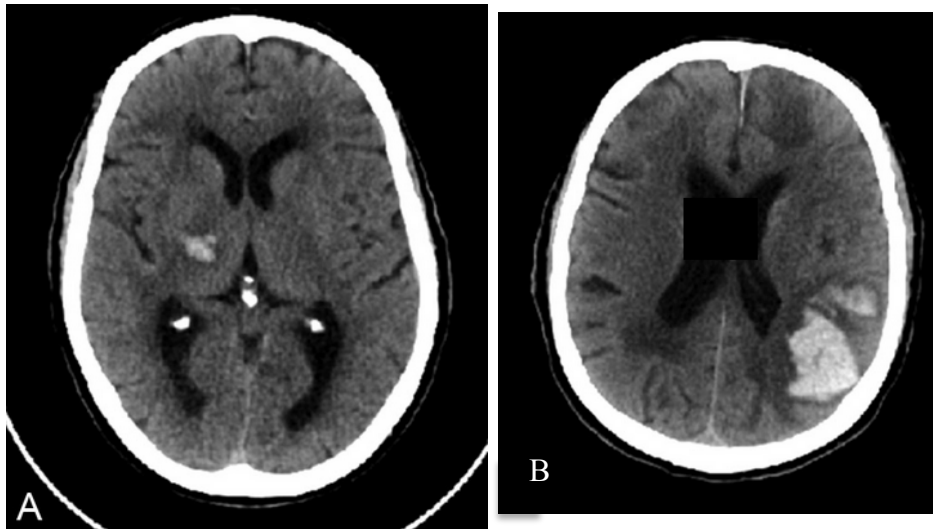


Figure 6 : A. Hématome profond lié à l'hypertension en scanner. B. Hématome lobaire de l'angiopathie amyloïde en scanner.

b. Angiopathie Amyloïde

L'angiopathie amyloïde est une entité faisant partie des hémorragies intraparenchymateuses, liée à des dépôts de substances A β -amyloïde (A β 40 +++ et A β 42) dans la media et l'adventice, des petits et moyens vaisseaux corticaux et leptoméningés. Sa prévalence augmente avec l'âge. Elle est reconnue comme une des causes importantes d'hémorragie cérébrales spontanées et de troubles cognitifs. Elle a été retrouvée comme la première cause d'hémorragie intra-cérébrale lobaire du sujet âgé.²⁸ Les principales présentations cliniques liées à l'angiopathie amyloïde sont les hémorragies intra-cérébrales symptomatiques, le déclin cognitif et la démence, les symptômes neurologiques transitoires. Les signes IRM en faveur d'une angiopathie amyloïde sont : les micro-hémorragies cérébrales (micro-bleeds), les modifications de la substance blanche (leucoaraïose), les hémorragies sous-arachnoïdiennes de la convexité, la siderose superficielle corticale, les lésions ischémiques aiguës silencieuses. (**Figure 7**) La confirmation diagnostique se fait en post-mortem par évacuation de l'hématome et la biopsie cérébrale. Le score modifié de Boston a été

construit pour permettre le diagnostic d'angiopathie amyloïde à partir des éléments cliniques et de l'IRM cérébrale. Sa sensibilité a été évaluée à 95% pour une spécificité de 82%²⁹.

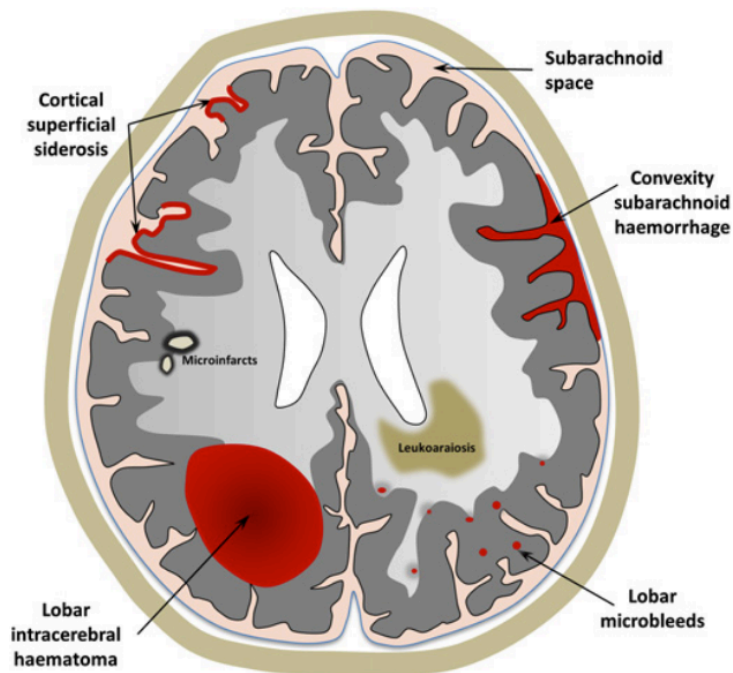


Figure 7 : Représentation schématique des manifestations hémorragiques et ischémiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique, visible à l'IRM²⁸.

c. Hématome sous dural

Il s'agit d'une collection de sang entre la dure-mère et le cerveau. Il est la traduction d'une rupture d'une veine (temporale antérieure ou postérieure, du sinus longitudinal supérieur, veine émissaire), d'une artère ou encore le saignement d'un foyer d'attrition cérébrale (associant destruction tissulaire, foyer ischémique, caillots sanguins et touchant le cortex et la substance blanche).

L'incidence des HSD augmente avec l'âge. Les facteurs de risque d'HSD sont l'âge, les chutes multiples, les traumatismes crâniens, l'utilisation des traitements anti-thrombotiques, les troubles de la coagulation, l'alcoolisme chronique, l'épilepsie l'hémodialyse et la diminution de la pression intra crânienne.³⁰

e. Hémorragie méningée

L'hémorragie méningée est une extravasation de sang dans l'espace sous arachnoïdien. L'étiologie principale des hémorragies méningées non traumatiques est l'anévrisme cérébral rompu. Son incidence annuelle moyenne est de 7–9 pour 100 000 habitants. L'âge médian de survenue est d'environ 55 ans, et elle est plus fréquente chez les femmes (1,6 fois plus). C'est une pathologie grave, caractérisée par une mortalité de 50 % et la dépendance fonctionnelle d'un tiers des survivants. Le risque de resaignement en l'absence de traitement de l'anévrisme rompu et le vasospasme sont en grande partie responsable de ce mauvais pronostic. La gravité de l'HSA est déterminée par l'extension de l'hémorragie vers le parenchyme et les cavités ventriculaires mais aussi par d'éventuelles lésions ischémiques retardées liées à l'altération de la perfusion cérébrale.²⁷

3. Risque d'évènement vasculaire cérébral majeur après Hémorragie cérébrale.

a. Risque dans la population

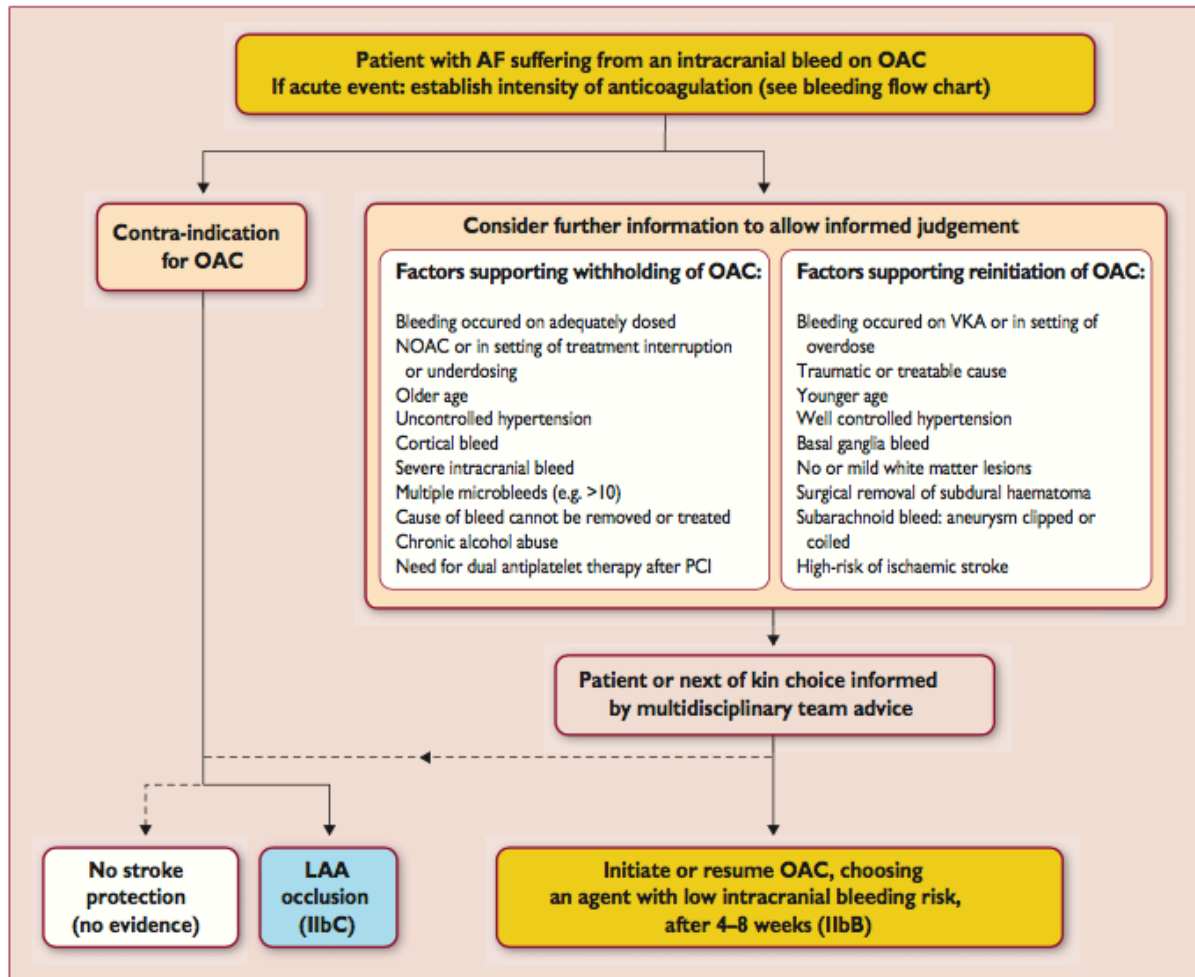
Le risque d'évènement vasculaire cérébral et extra-cérébral est important dans les 5 ans après une hémorragie cérébrale, avec un taux d'évènement de 20%. Les facteurs de risques d'AVC ischémiques identifiés étaient un antécédent d'AVC ischémique ou AIT, d'insuffisance rénale, de diabète, l'absence de traitement anti-thrombotique. La FA n'avait pas été retrouvée comme facteur de risque indépendant d'AVC ischémique chez les patients ayant présenté un antécédent d'hémorragie cérébrale. Le seul facteur de risque de récurrence hémorragique retrouvé était la localisation de l'hémorragie cérébrale initiale. En effet, un hématome cérébral lobaire était associé à un risque plus important de récurrence d'hémorragie cérébrale, alors qu'une hémorragie cérébrale profonde était associée à un risque 6 fois plus important d'AVC ischémique qu'hémorragique. Par ailleurs, l'utilisation d'un traitement anti-thrombotique n'avait pas été retrouvé comme facteur de risque de récurrence hémorragique dans cette étude.³¹

b. Risque sous traitement anti-thrombotique chez les patients en FA

Une récente méta-analyse, de 7 études, enrôlant 2451 survivants d'une hémorragie cérébrale en FA, retrouvait une diminution du risque d'AVC ischémique sous AVK en comparaison aux anti-agrégants plaquettaires (RR=0,45 ; IC95=0,27-0,74 ; p=0,002) et aux patients dépourvus de traitement anti-thrombotiques (RR=0,47 ; IC95=0,29-0,77 ; p=0,002). Cette méta-analyse n'avait pas retrouvé d'augmentation significative de récurrence d'hémorragie intra-cérébrale sous AVK par rapport aux patients sous anti-agrégants plaquettaires (RR=1,34 ; IC95=0,45-1,9 ; p=0,28), ou chez les patients sans traitement anti-thrombotique (RR=0,93 ; IC95=0,45-1,9 ; p=0,84).³²

c. Recommandation sur la réintroduction du traitement anticoagulant des patients avec une hémorragie cérébrale

Aucune étude prospective randomisée n'a évalué le bénéfice ou risque de la réintroduction / initiation d'un traitement anticoagulant après une hémorragie intra-crânienne. Tous les patients avec une hémorragie intra-crânienne ont été exclus des essais randomisés comparant les NACO aux AVK. L'anticoagulation chez les patients atteints de FA peut se discuter au bout de 4 à 8 semaines, en particulier lorsque la cause du saignement ou le facteur de risque du saignement a été contrôlé (par exemple, l'hypertension non contrôlée, voir le tableau 12), et qu'un tel traitement réduit le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (ischémiques) récurrents et aide à réduire la mortalité³³. Si une anticoagulation est reprise, il semble raisonnable d'utiliser des anticoagulants à faible risque hémorragique d'après les recommandations européennes de cardiologie¹, selon le schéma suivant basé sur un consensus d'expert. (**Figure 8**)



AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; PCI = percutaneous coronary intervention; VKA = vitamin K antagonist.

Figure 8: Recommandations ESC sur la réintroduction de l'anticoagulation des patients avec une hémorragie intracrânienne.

V. Rationnel de cette étude

A l'heure actuelle, la FAG est souvent proposée aux patients avec un risque embolique très élevé et ayant une contre-indication au traitement anticoagulant, comme alternative à la prévention thrombo-embolique de la FA non valvulaire. Or cette population ne faisait pas partie de grandes études randomisées tel que PROTECT-AF et PREVAIL. D'où l'intérêt d'évaluer les résultats à long-terme de cette technique parmi cette population à haut risque.

Il y a peu de données sur le traitement antithrombotique optimale post procédure. Il existe des variations importantes dans les stratégies et la durée du traitement anti-thrombotique après la mise en place de la prothèse: de la simple antiagrégation plaquettaire à la double, en passant par une anti-coagulation curative post procédure. Avec comme principal objectif : prévenir la thrombose de prothèse. Ce point nécessite une évaluation particulière notamment chez les patients à haut risque hémorragique. Un sous groupe de patients aux antécédents d'AVC ischémique et hémorragique constitue une population particulièrement exposée aux risques hémorragiques.

L'Objectif de cette étude était d'évaluer les résultats à long terme de la FAG dans la population d'HIC :

- D'évaluer les taux d'évènements cardio-vasculaires majeurs en fonction du traitement antithrombotique post procédure dans cette population.
- Décrire les causes de récives d'AVC ischémiques et hémorragiques et de décès à la suite de la FAG.
- De rechercher les facteurs prédictifs de mortalité post-FAG dans cette population.

Partie 2 : Etude

I. Méthodologie

Nous avons mené une étude monocentrique, observationnelle, avec une inclusion prospective. Nous avons inclus 60 patients sur 110 patients hospitalisés pour fermeture d'auricule gauche (FAG), au CHU d'Amiens, de Juillet 2012 à Janvier 2019 dans notre base de données. 60 de ces patients avaient eu une hémorragie cérébrale contre indiquant l'utilisation des anticoagulants à dose efficace. Ils ont bénéficié d'une fermeture d'auricule gauche par voie percutanée par Amplatzer de juillet 2012 à septembre 2014, et prothèse Amulet d'Octobre 2014 à janvier 2019. Tous les patients avaient comme antécédent une fibrillation atriale et/ou un flutter auriculaire nécessitant une anticoagulation curative, d'après les dernières recommandations de l'ESC sur la FA¹.

1. Paramètres cliniques et paracliniques

Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques (facteurs généraux et de comorbidités, terrain cardiologique), scannographiques (nombre de lobes et forme de l'auricule), et échographiques (taille de l'ostium de l'auricule, ainsi que celle de la zone d'implantation de la prothèse).

Tous les patients avaient une FA non valvulaire. Seul un patient avait un flutter atrial avec la nécessité d'une anticoagulation curative. La FA paroxystique était définie comme une FA d'une durée inférieure à 7 jours, contrairement à la FA persistante qui était supérieure à 7 jours (avec ou sans cardioversion). La FA était considérée comme permanente si elle était acceptée par le patient et le médecin, avec un abandon du contrôle du rythme.¹

L'hypertension artérielle était définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg. Le diabète était diagnostiqué par une glycémie supérieure à 1,26g/l sur 2 prélèvements consécutifs, ou une glycémie à jeun supérieure à 2g/l. L'insuffisance rénale chronique était définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal, évaluée

par l'équation MDRD, $< 60\text{ml/min}$. La présence de tabagisme était définie par un antécédent de tabagisme actif, sévré ou non.

Le score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ était calculé en prenant en compte les antécédents d'AVC ou d'AIT (dont le diagnostic a été basé sur l'examen neurologique effectué par un médecin neurologue et/ou une imagerie cérébrale évocatrice), antécédent de décompensation cardiaque récente, une FEVG $\leq 40\%$, un antécédent d'hypertension artérielle, l'âge ≥ 65 ans, un antécédent de diabète, ou de maladie vasculaire (antécédent d'IDM, maladie artérielle périphérique, plaque d'athérome sévère). Le score HASBLED a été calculé en prenant en compte la présence d'une HTA, la présence d'une insuffisance rénale (patient transplanté rénal, dialysé, ou créatininémie $\geq 200\mu\text{mol/l}$), la présence d'une insuffisance hépatique (antécédent de cirrhose ou bilirubine $> 2\text{N}$ associé à une augmentation des ASAT/ ALAT $> 3\text{N}$), un antécédent d'hémorragie (les AVC ischémiques avec transformation hémorragique n'étaient pas retenus comme antécédent hémorragique dans l'évaluation de ce score), la présence d'un INR « labile », et l'association d'alcool et de médicaments tels que les AINS et les anti-agrégants plaquettaires.

La présence d'une cardiopathie était caractérisée par un antécédent de cardiopathie ischémique (antécédent d'IDM connu ou lésion de nécrose sur une imagerie cardiaque), cardiopathie dilatée ou la présence d'une valvulopathie avec retentissement sur le ventricule gauche. La valvulopathie se définissait par la présence d'une insuffisance ou rétrécissement mitrale, aortique, ou tricuspidienn.

La prédisposition hémorragique dans notre étude, était définie comme la présence de : trouble de l'hémostase (hémopathie, thrombopénie), malformation artério-veineuse cérébrale, ou antécédent d'hémorragie ayant nécessité une transfusion.

Le type d'hémorragies cérébrales était catégorisé en : hémorragie intra-parenchymateuse, hématome sous-dural, hématome extra-dural, hémorragie méningée. La présence d'angiopathies amyloïdes a été recherchée sur une partie des imageries cérébrales en notre possession.

Nous avons recueilli le type de traitement antithrombotique sous lequel le patient a présenté son hémorragie cérébrale. Si le patient était sous AVK, l'INR était de même recueilli afin de rechercher un surdosage. Les événements cardio-vasculaires majeurs regroupaient les AVC ischémiques ou hémorragiques, les décès d'origine cardio-vasculaire, et les épanchements péricardiques ayant nécessité un drainage.

Tous les patients étaient éligibles à une fermeture de l'auricule gauche après discussion entre les rythmologues (cardio-interventionnels) et les neurologues contre indiquant toute forme d'anticoagulation curative. Par la suite des réunions de concertation pluridisciplinaire ont été organisées de façons régulières, suite aux recommandations de l'HAS¹⁹.

2. Procédures de FAG

La procédure de FAG était précédée d'un scanner cardiaque injecté afin de rechercher un thrombus intra-auriculaire, d'évaluer les mesures de l'auricule (zone d'implantation et diamètre de l'ostium, ainsi que sa morphologie grâce à la reconstruction 3D).

Tous les dispositifs ont été implantés sous anesthésie générale et avec un guidage échographique transoesophagien (ETO). L'accès transeptal a été réalisé sous ETO à l'aide d'un guide 0,035 introduit dans l'oreillette gauche via une gaine porteuse. Sa position a été confirmée sous scopie en incidence RAO. Un bolus de 5000 UI d'héparine intra-veineuse a été réalisée après l'introduction de cette gaine. En incidence RAO 45° craniale 20, une angiographie a également été réalisée pour délimiter la taille (mesure des diamètres de l'ostium et de la zone d'implantation, 10 mm en dessous du plan de l'ostium) et évaluer la forme de l'auricule gauche. L'ETO per-procédure a permis également de mesurer ces 2 diamètres. Ces valeurs ont été retrouvées en incidence 60-80 degrés lors de la visualisation de la veine pulmonaire supérieure gauche et de la valve mitrale dans le même plan. La différence avec les mesures faites en angiographie était faible, de l'ordre de 1mm.

Le système Amplatzer ou Amulet, était ensuite placé avec une taille adaptée à l'ostium et la zone d'implantation de l'auricule, afin d'avoir une taille de prothèse appropriée pour la déployer et couvrir toute la surface de l'ostium.³⁴ Le nombre de déploiements nécessaires au bon positionnement du dispositif a été répertorié. L'absence de fuite para-prothétique était confirmée par l'ETO et l'angiographie après injection de produit de contraste. Après un test de traction puis vérification de son positionnement par ETO, la prothèse était ensuite relâchée, les gaines étaient retirées de la veine cave inférieure. L'hémostase vasculaire fémorale a été réalisée par un point en « 8 » et compression manuelle au bloc interventionnel.

Les patients étaient restés hospitalisés jusqu'au sur-lendemain de la procédure après réalisation d'une ETT et radiographie thoracique pour contrôler le positionnement de la prothèse. Ils sortaient d'hospitalisation avec au moins un anti-agrégant-plaquettaire (DAPT pour la plupart). Le traitement post-procédure a été décidé par le médecin opérateur ou lors du staff. La DAPT pouvait être prolongée s'il était retrouvé un thrombus ou une fuite jugée importante par l'échographiste, lors du contrôle ETO à 6 semaines.

A leur sortie, les patients ont été encouragés à signaler immédiatement tout saignement ou autres symptômes. Ils sont revenus 6 semaines après la mise en place de leur prothèse, pour un contrôle échographique de leur prothèse (ETO) à la recherche d'un bon positionnement, de fuite para-prothétique, ou de thrombus. En l'absence de fuite ou de thrombus leur double anti agrégation plaquettaire était rétrogradée à une simple anti-agrégation plaquettaire au long cours s'ils n'avaient pas d'indication à une double anti-agrégation plaquettaire autre que la FAG. Tout événement indésirable post procédure a été recensé pendant l'hospitalisation, et a été recherché au cours du suivi.

Le suivi médian de notre étude était de $29,35 \pm 20,54$ mois. 46 des 60 patients ont pu avoir un suivi d'au moins un an (soit 76,7%).

3. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée grâce au logiciel SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage de fréquence.

Le taux d'événements thrombo-emboliques et hémorragiques a été exprimé en nombre d'événements par 100 patients année. Le risque annuel thrombo-embolique et hémorragique théorique a été extrapolé des scores de risque de la littérature afin de le comparer à celui de notre population. En ce qui concerne le risque thrombo-embolique il a été comparé aux patients n'ayant eu aucun traitement anti-thrombotique, grâce à leur score CHA₂DS₂-VASc. Chaque score CHA₂DS₂ VASc avait un taux d'événement ischémique par 100 patients année déterminé selon l'étude de Friberg et al³⁵. Le taux théorique avait alors été estimé en réalisant la moyenne de ces taux prédits. Quant au risque hémorragique, il a été comparé aux patients utilisant les AVK selon le score HASBLED. Les patients étaient répartis en 3 groupes: bas risque (score à 0), moyen risque (score à 1 et 2), et haut risque (score supérieur ou

égal à 3). Chaque sous groupe avait un taux de saignement par 100 patient par an prédit³⁶. Notre population a donc été scindée en 3 sous groupes, et le risque théorique moyen de notre population a donc pu être calculé.

Les facteurs associés à la survenue d'une récurrence d'AVC ischémique et hémorragique ont été recherchés en analyse univariée par le test t de student pour les variables continues et un test exact de Fischer ou Chi 2 de Pearson pour les variables dichotomiques. L'analyse multivariée a été réalisée en incluant toutes les variables retrouvées en univariée avec un $p < 0,5$.

Les facteurs pronostiques indépendants d'évènements cardio-vasculaires majeurs et de mortalité toutes causes ont été étudiées en utilisant la méthode de Kaplan Meier et le test de log rank pour l'analyse univariée. L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant un modèle de Cox en prenant en compte toutes les variables avec un $p \leq 0,05$ retrouvées en analyse univariée. La significativité a été retenue en présence de p bilatéral < 0.05 .

II. Résultats

1. Population de l'étude

De juillet 2012 à Février 2019, 110 patients avaient bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche. Soixante de ces patients ont présentés initialement une hémorragie cérébrale portant l'indication de fermeture de l'auricule gauche. Les caractéristiques cliniques des patients étaient résumées dans le *tableau 1*.

L'âge moyen était de 76 \pm 8ans. La plupart des patients étaient des hommes (58,3%), hypertendu (88%). 39 (65%) patients avaient un haut risque hémorragique avec un score HASBLED \geq 4, et 49 (81,7%) patients avaient un haut risque ischémique avec un score CHA₂DS₂-VASc \geq 4 (81,7%). La moitié de nos patients avait présenté un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT. Vingt-six (43,3%) patients étaient porteurs d'une cardiopathie, et 9 (15%) patients avaient une FEVG inférieure ou égale à 40%. Il y avait autant de FA paroxystique que de permanente. Seize patients (26,7%) étaient porteurs d'une insuffisance rénale chronique.

Neuf patients (15%) avaient des prédispositions hémorragiques, dont 5 (55,6%) patients présentaient une anémie chronique ou thrombopénie, et 1 patient avait une malformation artério-veineuse. Les autres patients avaient eu un antécédent d'hémorragie majeure autre que leur hémorragie cérébrale, mais aucun patient n'a du recevoir de transfusion.

23 de ces dossiers (38%) sont passés en RCP en présence de neurologues, et cardiologues interventionnels.

Tableau 1 : Caractéristiques clinique de la population

Caractéristiques	Total (n=60)
Caractéristiques cliniques	
Age	76 ±8
Sexe féminin, %	25 (41,7)
IMC	27,3 ±4,3
HTA, %	53 (88,3)
Diabète, %	19 (31,7)
Tabac, %	13 (21,7)
Insuffisance rénale, %	16 (26,7)
Insuffisance hépatique*, %	2 (3,3)
FEVG moyenne, %	57 ±11
Cardiopathie, %	26 (44,3)
Valvulopathie, %	14 (23,3)
PM/DAI, %	20 (33,3)
Maladie vasculaire, %	9 (15,0)
Prédisposition hémorragique, %	9 (15,0)
Atcd AVC ischémique, %	31 (51,7)
Caractéristiques liées à la FA	
Score CHA ₂ DS ₂ VASc	4,8 ±1,4
1	2
2	1
3	8
4	10
5	21
6	14
7	2
8	2
≥ 4, %	49 (81,7)
Score HASBLED	3,8 ±0,9
1	1
2	2
3	18
4	26
5	12
6	1
≥ 4, %	39 (65,0)
Fibrillation atriale	
Paroxystique, %	30 (50,0)
Permanente / persistante, %	30 (50,0)
Ancienneté de la FA (mois)	91,2±210
Ablation de FA	5 (8,3)
Localisation Hémorragie cérébrale, %	
HIP	49 (81,7)
HSD	10 (16,7)
HM	1 (1,7)

Abréviations: ATCD : Antécédents ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluri-Disciplinaire
 * Définit comme dans le score HASBLED.

2. Caractéristiques péri-procédurales

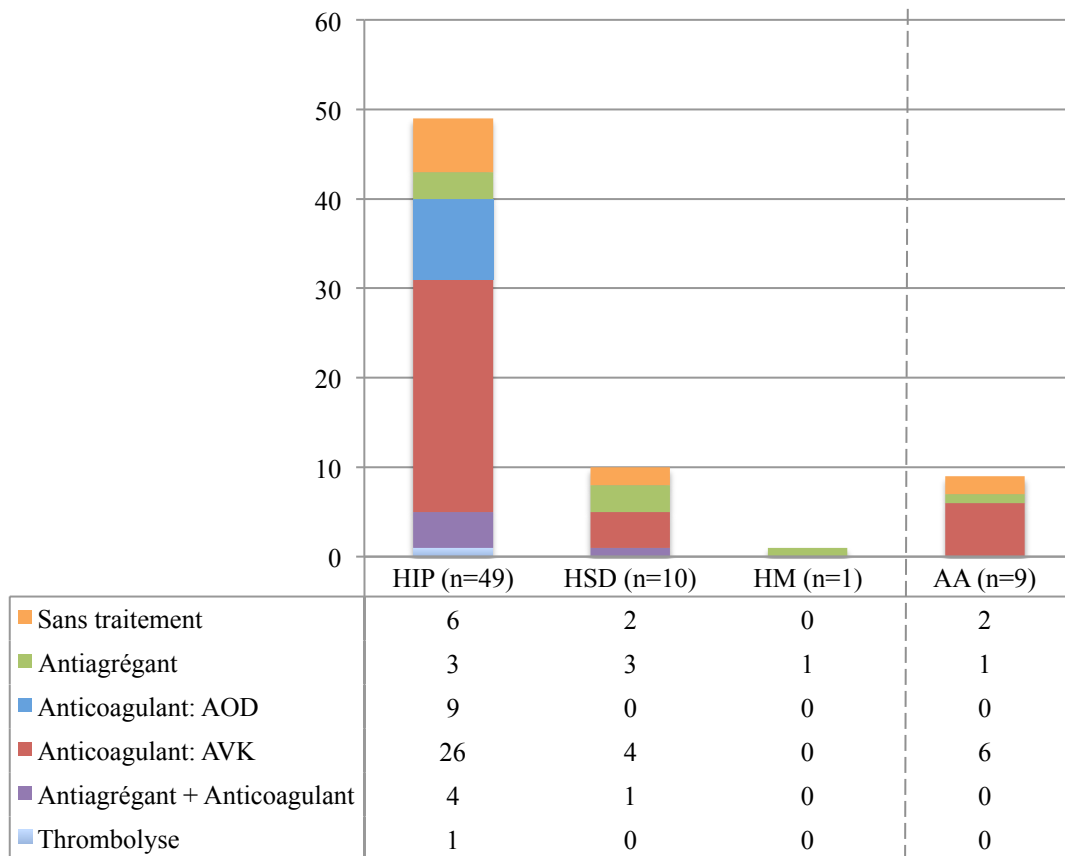
Un délai entre la découverte de la FA et la FAG était estimé à $91,2 \pm 210$ mois. 49 hématomes intra-parenchymateux (81,7%) ont portés l'indication à une fermeture de l'auricule gauche. 26 (53,1%) d'entre eux étaient sous AVK, dont 17 (65,4%) avaient un INR dans la zone cible. 9 (18,4%) patients étaient sous AOD : 5 (55,6%) patients sous Apixaban et 4 (44,4%) sous Rivaroxaban. 6 (12,2%) des HIP étaient spontanées, et 1 (2,0%) patient avait présenté un HIP secondaire à une thrombolyse. 4 (8,2%) patients avaient une anticoagulation associée à une anti-agrégation plaquettaire (3 patients sous AVK + SAPT et 1 patient sous AOD + DAPT). (**Figure 9**) 2 patients présentaient un HIP associé à un HSD.

Parmis les 10 hématomes sous duraux, 4 (40%) patients étaient sous AVK. Leur INR était tous dans la zone cible. 2 (20%) des HSD étaient dépourvu de traitement anti-thrombotique, 3 patients (30%) étaient sous traitement anti-agrégant seul et le dernier était sous AVK associé à de l'Aspirine (10%).

Nous n'avions pas recensé d'hématome extra-dural dans notre population.

Nous avons retrouvé 9 (15%) patients porteurs d'une angiopathie amyloïde. 6 patients étaient sous AVK (66,7%) dont 3 (50%) avaient un INR surdosé (au dessus de 3) lors de leur HIP. L'INR n'a pas pu être récupéré chez un seul patient. (**Figure 9**)

Parmis les 34 patients sous AVK, 7 (20,6%) ont présenté un surdosage. Ces patients présentaient tous un HIP, dont 3 (42,9%) étaient associés à une angiopathie amyloïde, 1 (14,3%) à un HSD. Nous n'avions pas retrouvé l'INR au moment de l'hémorragie cérébrale chez 7 (20,6%) patients.



Abréviations : AA : Angiopathie amyloïde ; AOD : Anticoagulant Oral Direct ; AVK : Anti-vitamine K ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HM : Hémorragie méningée; HSD : Hématome sous-dural

Figure 9 : Taux des différents types d'hémorragie cérébrale et répartition des traitements antithrombotiques

3. Déroulement de la procédure

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cardiaque (TDM ou IRM cardiaque) avant la FAG, aucun patient n'avait de thrombus intra-cavitaire.

Quarante-deux (70%) patients ont été implantés d'une prothèse Amulet (**tableau 2**). Le diamètre de la zone d'implantation mesurait en moyenne 20,2mm (+/- 5,1mm). Le taux de succès de la procédure était de 98,3%. Un patient a été implanté d'une prothèse Watchman de diamètre 24 mm secondaire à l'échec de la mise en place de la prothèse Amulet de taille 28. La moitié des prothèses ont nécessité plus d'un déploiement.

Sur les 40 (66,7%) patients ayant eu une DAPT, 33 (82,5%) ont eu un relais par Aspirine après leur contrôle ETO à 6 semaines. 19 (31,7%) patients ont été mis sous SAPT en post-FAG, dont un seul avait été sous Clopidogrel seul, les autres patients étaient sous Aspirine. Un patient n'a eu aucun traitement antithrombotique après la FAG. Et aucun patient n'a reçu d'anticoagulant après la procédure.

Six (10%) patients ont présentés un épanchement péricardique dont 4 ont été retrouvés dans les 4 jours suivant la procédure. Parmi ces 4 patients, 2 patients n'avaient pas de traitement antithrombotique en pré procédure et 2 étaient sous Préviscan. Les patients ayant présenté un épanchement péricardique avaient tous été traités par DAPT en post-FAG, hormis une patiente qui avait refusé le traitement antithrombotique. La mise en place de leur prothèse n'a nécessité qu'un seul déploiement. Un des épanchements avait nécessité un drainage péricardique à distance de la procédure, alors qu'il n'était pas présent sur l'ETT avant sa sortie d'hospitalisation sous DAPT (patient n°13). L'évolution avait été favorable pour tous ces patients.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population : Procédure et Suivi

Caractéristiques	Total (n=60)
<i>Caractéristiques de l'auricule gauche</i>	
Diamètre moyen, mm	
Ostium	22,2±4,7
Zone d'implantation	20,2±5,1
Nombre de Lobes >1 , %	19/47 (40,4)
<i>Procédure</i>	
Marque de l'occluder, %	
Amplatzer	17 (28,3)
Amulet	42 (70)
Watchman	1 (1,7)
Taille de prothèse, mm	24,1±4,5
Nombre de déploiement > 1, %	29 (48,3)
<i>Résultats post procédure, %</i>	
Epanchement péricardique	6 (10,0)
OAP	4 (6,7)
<i>Contrôle ETO à 6 semaines</i>	
Fuites para-prothétiques	9 (14,8)
Thrombus	0
Embolisation de prothèse	0
<i>Suivi</i>	
Traitement anti-thrombotique post procédure, %	
Anticoagulant	0
DAPT	40 (66,7)
Relais SAPT à 6 semaines	33/40 (82,5)
SAPT	19 (31,7)
Aucun	1 (1,7)
Evènements cardio-vasculaires majeurs, %	12 (20)
AVC ischémique	3 (5)
AVC hémorragique	2 (3,3)
Décès toutes causes, %	16 (26,7)

Abréviations : AA : Angiopathie Amyloïde ; ATCD : Antécédents ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; DAPT : Double Antiagrégation Plaquettaire ; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; SAPT : Simple antiagrégation plaquettaire
 * Définit comme dans le score HASBLED.

5. Suivi

Le suivi moyen des patients de notre étude était de $29,3 \pm 20,3$ mois. Aucun thrombus, ni embolisation de prothèse n'a été détecté sur l'ETO de 6 semaines, alors que 9 prothèses présentaient une fuite péri-prothétique.

a. Récidive des accidents cérébraux majeurs

AVC hémorragique

2 patients sur 60 (3,3%) ont présentés une récurrence d'hémorragie cérébrale qui ont engendré leur décès. (**Tableau 3**)

Chez le premier patient aux antécédents d'hémorragie intra-parenchymateuse survenue sous Rivaroxaban, avec un score HASBLED à 5 et un score CHA₂DS₂-VASc à 4, la récurrence est survenue 14 mois après la FAG sous forme d'une hémorragie cérébrale massive hémisphérique gauche et engagement cérébral. Au moment de la récurrence de son AVC, le patient était sous kardegic 75mg seul après 8 semaines de DAPT initiale. A noter que ce patient avait un antécédent d'hématurie sous AVK ayant suscité le switch par AOD avant sa première hémorragie cérébrale.

Le 2ème AVC hémorragique est apparu chez un patient aux antécédents d'hématome cérébelleux se manifestant sous Apixaban, avec un score HASBLED à 4 et un score CHA₂DS₂-VASc à 5. La récurrence était survenue à 8 mois après la FAG par une hémorragie cérébrale. La patiente était sous Kardegic 75mg seul, après avoir été sous DAPT en post-FAG.

Tableau 3 : Cause des décès

Patients (n=16)	Age lors de l'intervention	Délais FAG et décès (mois)	Sous quel traitement anti-agrégant	Cause du décès
N°1	83	19,3	Kardegic 160	Mélanome métastatique
N°4	54	16,1	DAPT	Thrombose valvulaire
N°5	81	13,1	Kardegic 300	Pneumopéritoine
N°7	91	48,1	DAPT	Indéterminée
N°12	80	21	Kardegic 75	Choc septique sur pneumopathie
N°15	64	2,7	DAPT	Indéterminée
N°19	82	22,2	Kardegic 75	Sepsis urinaire
N°21	84	14,0	Kardegic 75	Hémorragie cérébrale massive
N°24	82	24,5	Kardegic 75	Maladie d'Alzeihmer évoluée
N°26	78	38,3	Kardegic 160	Cancer du poumon
N°31	79	1,1	DAPT	Insuffisance cardiaque terminale
N°32	84	26,9	Kardegic 160	AVC ischémique + épilepsie + pneumopathie d'inhalation
N°34	69	8,1	Kardegic 75	AVC hémorragique
N°38	83	5,1	Kardegic 75	Cancer
N°43	64	14,2	Plavix	Indéterminée
N°59	84	4,2	Kardegic 75	Indéterminée

Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; DAPT : Double Anti-grégation Plaquettaire (Kardegic-Plavix) ; FAG : Fermeture de l'Auricule Gauche

AVC ischémique

Trois (5%) patients ont présenté un AVC ischémique après leur FAG.

Le premier patient aux antécédents d'AVC ischémique a présenté de nouveau un AVC ischémique à 33 mois de la FAG sous DAPT pendant 6 semaines, puis remplacé par Kardegic seul. Il avait présenté un hématome intra-parenchymateux lenticulaire gauche spontané (sans traitement anti-thrombotique) avec un score CHA₂DS₂ VASc à 6 et un score HASBLED à 4. Lors du contrôle ETO, il présentait une fuite péri-prothétique jugée minime par l'échographiste. Au vu de sa récurrence d'AVC ischémique et la présence d'une fuite péri-prothétique, il a été décidé d'une anticoagulation curative chez ce patient à la suite de cet AVC. Il n'a pas présenté d'autres événements par la suite lors de son suivi de 61 mois.

Le 2^{ème} patient avait présenté un hématome sous dural chronique spontané, avec un score CHA₂DS₂ VASc à 3 et HASBLED à 3. L'AVC ischémique est survenu dans le mois post FAG sous DAPT. Le contrôle ETO n'avait pas retrouvé de thrombus ni de fuite de la prothèse chez ce patient. Le patient est décédé dans les suites de son AVC ischémique compliqué d'une pneumopathie d'inhalation.

Le 3^{ème} patient a présenté un AVC ischémique post FAG à 2 mois de la procédure, sous Kardegic seul, sans DAPT au préalable. Il avait un antécédent d'hématome intra-parenchymateux profond (capsulo-lenticulaire) sous AVK avec un INR au dessus des valeurs cibles, un score CHA₂DS₂-VASc à 6 et HASBLED à 5. Dans le suivi de 27 mois, les suites ont été favorables: aucun autre événement ni décès. (**Tableau 4**)

Aucune fuite ni thrombus n'a été retrouvé chez ces 2 derniers patients lors du contrôle ETO. Les patients ayant présenté un AVC post FAG (ischémique ou hémorragique), n'ont pas fait parti des patients ayant bénéficié du staff / RCP avant la procédure.

Les AVC ischémiques sont les seuls événements thrombo-emboliques retrouvés dans notre population.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients avec AVC ischémique post procédure

Patients (n=3)	Age	CHA ₂ DS ₂ VASC	HASBLED	Traitement anti-thrombotique avant hémorragie cérébrale	Lésion initiale	Traitement anti-thrombotique post FAG	Délais FAG et AVC ischémique (mois)
N°3	78	6	4	Aucun	Hématome lenticulaire	DAPT puis Kardegic	33
N°32	84	3	3	Aucun	HSD chronique	DAPT puis Kardegic	1
N°33	72	6	5	AVK (INR 3,99)	Hématome capsulo-lenticulaire	Kardegic 160	2

Facteurs de risque d'AVC (ischémique et hémorragique) post FAG

Aucun facteur prédictif significatif d'AVC post FAG n'a été retrouvé dans notre étude. (**Tableau 5**)

Tableau 5 : Comparaison des patients ayant présenté un AVC ischémique ou hémorragique pendant le suivi aux patients sans AVC.

Variabes	AVC Oui n = 5	AVC Non n = 55	p (Analyse univariée)
<i>Caractéristiques cliniques</i>			
Age	76,4+/-5,9	75,56+/-8,2	0,827
Sexe féminin, %	2 (40)	23 (41,8)	1,000
IMC	25,4+/-6,1	27,5+/-4,2	0,304
HTA, %	4 (80)	49 (89,1)	0,475
Diabète, %	2 (40)	17 (30,9)	0,648
Tabac, %	0	13 (23,6)	0,575
Insuffisance rénale, %	1 (20)	15 (27,3)	1,000
Insuffisance hépatique, %	0	2 (3,6)	1,000
FE moyenne, %	63,6+/-9,1	56,17+/-11,0	0,150
Cardiopathie, %	0	22 (40)	0,470
Valvulopathie, %	1 (20)	13 (23,6)	1,000
Maladie vasculaire, %	0	20 (36,4)	0,159
Prédisposition hémorragique	1 (20)	8 (14,5)	0,570
Score CHA ₂ DS ₂ VASc	4,4+/-1,5	4,82+/-1,4	0,535
Score HASBLED*	3,8+/-1,3	3,8+/-0,9	0,967
<i>Caractéristiques de la FA</i>			
FA Permanente / persistante, %	1 (20)	29 (52,7)	0,353
Localisation Hémorragie			0,965
HIP	4 (80)	46 (83,6)	1,000
HSD	1 (20)	8 (14,5)	0,570
Staff RCP, %	0	23	0,146
<i>Caractéristique de l'auricule gauche</i>			
Diamètre moyen, mm			
Ostium	19,3+/-4,9	22,4+/-4,6	0,188
Nombre de Lobes >1, %	1 (20)	18 (32,7)	0,635
<i>Procédure</i>			
Marque occluder, %			0,860
Amplatzer	1 (20)	16 (29,1)	
Amulet	4 (80)	38 (69,1)	
Watchman	0	1 (1,8)	
Taille de prothèse, mm	22,0+/-4,9	24,26+/-4,5	0,286
Nombre de déploiement > 1, %	2 (40)	27 (49,1)	1,000
<i>Contrôle ETO à 6 semaines</i>			
Fuites para-prothétique	1 (20)	8 (14,5)	0,932
<i>Suivi</i>			
Traitement anti-thrombotique post procédure, %			
DAPT	5 (100)	35 (63,6)	0,159
Relais SAPT à 6 semaines	5/5 (100)	28/35 (80)	0,565
SAPT	0	19 (34,5)	0,168
Aucun	0	1 (1,8)	1,000
Plaquettaire; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; NS : Non significatif ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; SAPT : Simple antiagrégation plaquettaire * Définit comme dans le score HASBLED.			

b. Impact de la FAG sur les évènements thrombo-emboliques et hémorragiques

Le taux des évènements ischémiques dans notre étude était de 2,1 évènements par 100 patients année, alors que le risque théorique par le CHA₂DS₂-VASc a été estimé à 7,9 évènements par 100 patients année. Une réduction du risque de 73% a donc été retrouvée. Le taux des évènements hémorragiques parmi nos patients était de 1,4 évènements par 100 patients année, soit une diminution de 79% du risque hémorragique théorique estimé à 6,6 évènements par 100 patients année par le score HASBLED. (Figure 10)

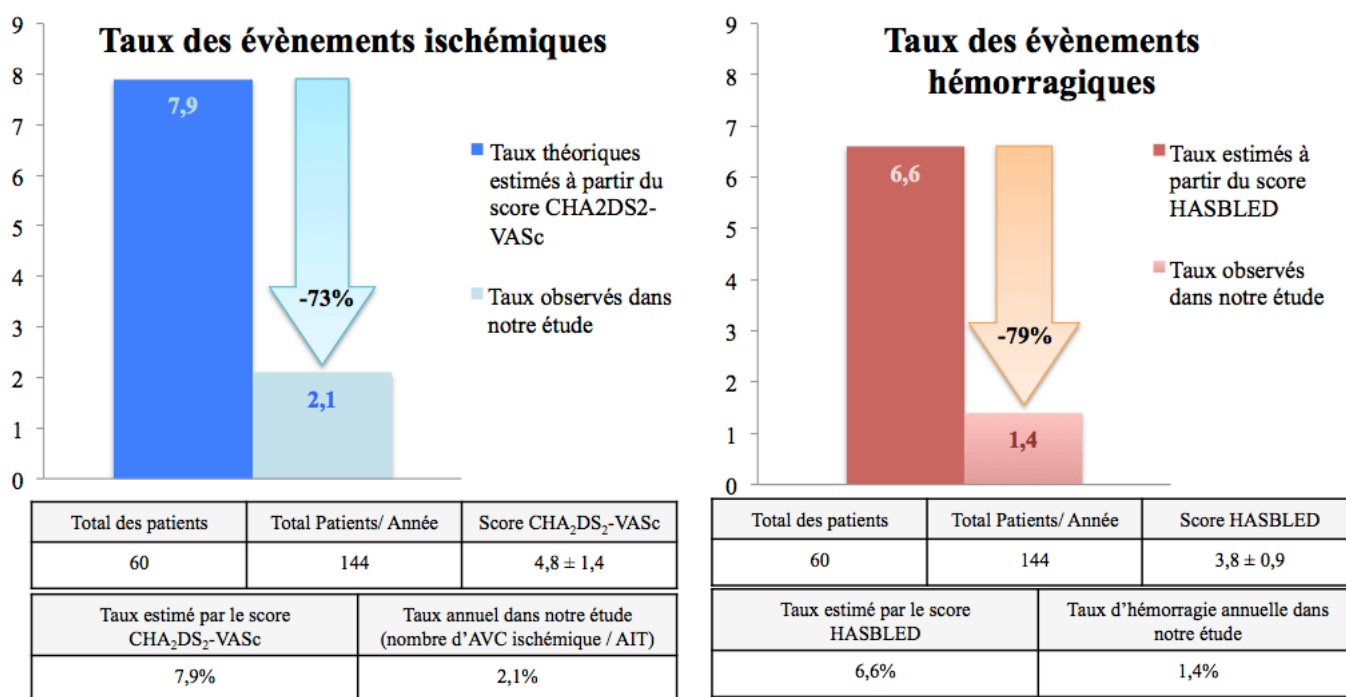


Figure 10 : Comparaison des taux des évènements ischémiques et hémorragiques de notre étude par rapport au taux théoriques respectifs estimés à partir des scores CHA₂DS₂-VASc³⁵ et HASBLED³⁶.

c. Les évènements cardio-vasculaire majeurs

En ce qui concerne les 12 (20%) évènements cardio vasculaires majeurs, 5 (41,7%) patients présentaient un AVC dont 3 ischémiques, et 2 hémorragiques. Nous avons également dénombrés 1 épanchement péricardique ayant nécessité un drainage. Il y a eu une thrombose de prothèse valvulaire ayant engendré le décès d'une des patientes, et un décès secondaire à une insuffisance cardiaque. Les 4 autres patients restants ont été hospitalisés en post FAG pour décompensation cardiaque sans décès lors de l'hospitalisation.

Les 7 patients s'étant compliqués d'un événement cardio-vasculaire majeur sans compter les hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'étaient pas significativement différents de ceux n'en ayant pas eu. Dans l'analyse multivariée, seule une prédisposition hémorragique tendait à une majoration de ces événements (HR=4,9 ; IC95=1,00-24,30; p=0,060). (**Tableau 6**) La prédisposition hémorragique n'avait pas d'impact significatif sur le délai de survenue d'ECVM sans hospitalisation pour IC : 10,9±19,0 mois vs 10,48±8,1 mois (p=0,956).

En prenant en compte les patients ayant été hospitalisés pour IC, le diabète était retrouvé comme facteur de risque indépendant significatif d'évènements cardio-vasculaires majeurs (HR= 5,9 ; IC95=1,6-21,5 ; p=0,007). (**Figure 11**) Le délais de survenue d'ECVM en incluant les hospitalisations pour IC était de 9.5 ±11.6 mois pour les patients diabétiques vs 18.5±20.5 mois pour les non-diabétiques (p = 0,356).

La présence d'une insuffisance rénale chronique était également identifiée comme un facteur de risque indépendant d'ECVM incluant les hospitalisations pour IC (HR= 5,8 ; IC95= 1,38 – 24,57; p=0,016). (**Tableau 7**) 16 patients avaient une clairance en dessous de 60ml/min, dont 6 (37,5%) ont présenté un événement cardiovasculaire majeur dans l'année. Parmi les 7 patients ayant eu un événement cardio-vasculaire majeur dans l'année, 6 patients (85,7%) avaient une clairance à la créatininémie inférieure à 60ml/min. Le délai de survenue d'ECVM en incluant les hospitalisation pour IC était de 5.6 ±5.8 mois pour les patients avec insuffisance rénale chronique vs 20.9±19.2 mois pour ceux sans insuffisance rénale chronique (p = 0,112).

Le taux de survie moyen sans ECVM incluant les hospitalisations pour IC était significativement plus bas chez les patients diabétiques et insuffisant rénaux en comparaison aux autres patients : 75 ± 10 vs 19 ± 17 %, (p log rank <0.001). De plus, leur délai de survenue d'ECVM en incluant les hospitalisations pour IC était significativement plus court en comparaison aux autres patients : 3.5 ± 3.1 vs 20.3 ± 17.7 mois (p = 0.046). Sur 7 patients diabétiques et insuffisant rénal chronique, 4 (57,1%) sont décédés dans les 26 premiers mois de suivi. (**Figure 11**)

Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'évènements cardio-vasculaires majeurs sans les hospitalisations pour décompensation cardiaque (AVC, décès CV)

Variabiles	Evénement CV majeur n= 7	Absence d'événement CV majeur n=53	p (log-rank)	p (Analyse multivariée)
Caractéristiques cliniques				
Age	73,4+/-10,5	76,0+/-7,8	0,083	
Sexe féminin, %	3 (42,9)	22 (41,5)	0,999	
IMC	26,1+/-5,2	27,5+/-4,2	<0,0001	ns
HTA, %	5 (71,4)	48 (90,6)	0,085	
Diabète, %	3 (42,9)	16 (30,2)	0,427	
Tabac, %	1 (14,3)	12 (22,6)	0,487	
Insuffisance rénale, %	3 (42,9)	13 (24,5)	0,299	
Insuffisance hépatique, %	0	2 (3,8)	0,555	
FE moyenne, %	55,4+/-18,0	57,0+/-10,0	<0,0001	ns
Cardiopathie, %	2 (28,6)	20 (37,7)	0,710	
Valvulopathie, %	2 (28,6)	12 (22,6)	0,650	
Maladie vasculaire, %	1 (14,3)	19 (35,8)	0,254	
Prédisposition hémorragique	3 (42,9)	6 (11,3)	0,025	0,060
Score CHA ₂ DS ₂ VASc	4,4+/-1,3	4,8+/-1,5	0,769	
Score HASBLED*	3,6+/-1,4	3,8+/-0,9	0,431	
Caractéristiques de la FA				
FA Permanente / persistante, %	1 (14,3)	29 (54,7)	0,081	
Localisation Hémorragie				
HIP	1 (14,3)	45 (84,9)	0,715	
HSD	2 (28,9)	7 (13,2)	0,219	
Staff RCP, %	0	23 (43,4)	0,082	
Caractéristique de l'auricule gauche				
Diamètre moyen, mm				
Ostium	19,4+/-4,2	22,6+/-4,7	0,950	
Nombre de Lobes >1, %	2 (28,9)	17 (32,1)	0,737	
Procédure				
Marque occluder, %			0,895	
Amplatzer	2 (28,9)	15 (28,3)		
Amulet	5 (71,4)	37 (69,8)		
Watchman	0	1 (1,9)		
Taille de prothèse, mm	22,7+/-4,2	24,2+/-4,5	<0,0001	ns
Nombre de déploiement > 1, %	3 (42,8)	26 (49,1)	0,737	
Contrôle ETO à 6 semaines				
Fuites para-prothétique	2 (28,6)	7 (13,2)	0,676	
Suivi				
Traitement anti-thrombotique post procédure, %				
DAPT	7 (100)	33 (62,3)	0,124	
Relais SAPT à 6 semaines	5/7 (71,4)	28/33 (84,8)	0,342	
SAPT	0	19 (35,8)	0,143	
Aucun	0	1 (1,9)	0,725	

Abréviations: ATCD : Antécédents ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; DAPT : Double Antiagrégation Plaquettaire ; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; NS : Non significatif ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; SAPT : Simple antiagrégation plaquettaire
* Définit comme dans le score HASBLED.

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'évènements cardio-vasculaires majeurs (AVC, décès CV et Hospitalisations pour décompensation cardiaque)

Variables	Evénement CV majeur n=12	Absence d'événement CV majeur n=48	p (log-rank)	p (Analyse multivariée)
Caractéristiques cliniques				
Age	71,5+/-9,7	76,67	0,331	
Sexe féminin, %	5 (41,7)	10 (20,8)	0,851	
IMC	27,1+/-4,1	27,4+/-4,4	<0,0001	ns
HTA, %	10 (83,3)	43 (89,6)	0,403	
Diabète, %	7 (58,3)	12 (25)	0,008	0,007
Tabac, %	3 (25)	10 (20,8)	0,968	
Insuffisance rénale, %	6 (50)	10 (20,8)	0,013	0,016
Insuffisance hépatique, %	1 (8,3)	1 (2,1)	0,287	
FE moyenne, %	56,4+/-13,8	56,9+/-10,3	0,428	
Cardiopathie, %	6 (50)	16 (33,3)	0,436	
Valvulopathie, %	5 (41,7)	9 (18,8)	0,034	ns
Maladie vasculaire, %	4 (33,3)	16 (33,3)	0,875	
Prédisposition hémorragique	12 (100)	5 (10,4)	0,054	0,066
Score CHA ₂ DS ₂ VASc	4,5+/-1,2	4,9+/-1,5	0,740	
Score HASBLED*	3,8+/-1,0	3,8+/-0,928	0,437	
Caractéristiques de la FA				
FA Permanente / persistante, %	3 (25)	27 (56,2)	0,113	
Localisation Hémorragie				
HIP	9 (75)	41 (85,4)	0,273	
HSD	2 (16,7)	7 (14,6)	0,715	
Staff RCP, %	2 (16,7)	21 (43,8)	0,428	
Caractéristique de l'auricule gauche				
Diamètre moyen, mm				
Ostium	19,4+/-3,5	22,9+/-4,3	0,044	ns
Nombre de Lobes >1, %	2 (16,7)	17 (35,4)	0,269	
Procédure				
Marque occluder, %			0,854	
Amplatzer	4 (33,3)	13 (27,1)		
Amulet	8 (66,7)	34 (70,8)		
Watchman	0	1 (2,1)		
Taille de prothèse, mm	22,5+/-3,5	24,5+/-4,7	0,019	ns
Nombre de déploiement > 1, %	5 (41,7)	24 (50)	0,772	
Contrôle ETO à 6 semaines				
Fuites para-prothétique	4 (33,3)	5 (10,4)	0,225	
Suivi				
Traitement anti-thrombotique post procédure, %				
DAPT	10 (83,3)	30 (62,5)	0,663	
Relais SAPT à 6 semaines	7/10 (70)	26/30 (86,7)		
SAPT	2 (16,7)	17 (35,4)	0,772	
Aucun	0	1 (2,1)	0,641	
Abréviations: ATCD : Antécédents ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; DAPT : Double Antiagrégation Plaquettaire ; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; NS : Non significatif ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; SAPT : Simple antiagrégation plaquettaire				
* Définit comme dans le score HASBLED.				

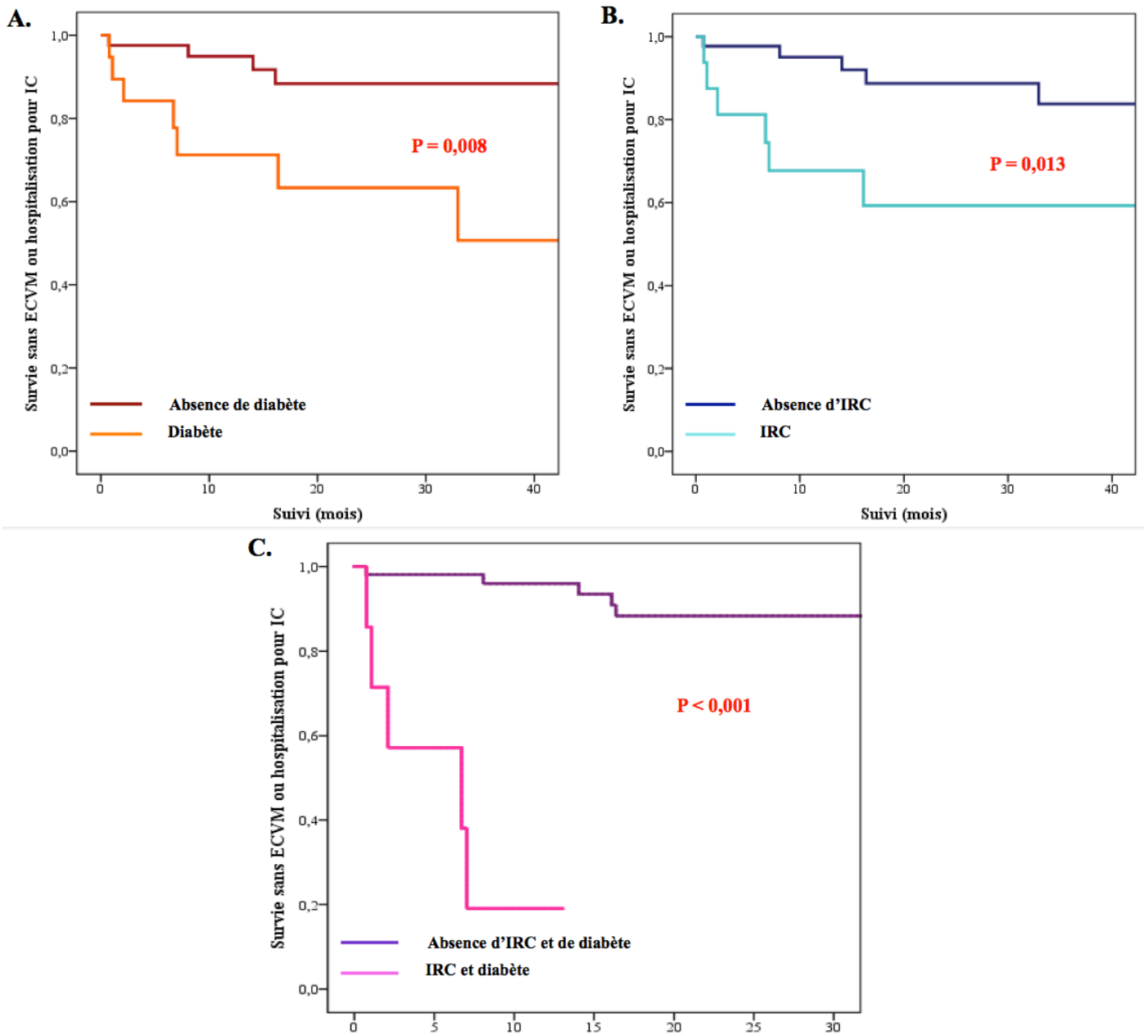


Figure 11 : Courbes de Survie sans événement cardio-vasculaire majeur (EVCV) ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) chez les patients diabétiques (A), chez les patients avec Insuffisance rénale Chronique (IRC) (B), et chez les patients avec IRC et diabète (C).

e. Les décès

16 (26,7%) des patients sont décédés durant le suivi. Il y avait 5 (26,3%) décès cardiovasculaire. Le délai moyen de décès était de 17.4 ± 12.9 mois. Les causes de décès sont présentées dans le **tableau 8**.

La survie moyenne était significativement plus basse chez les patients insuffisant rénaux comparé aux autres patients : $40,0 \pm 14$ mois vs $72,2 \pm 9$ mois (log rank $p = 0.014$) (**figure 12**). Sur les 16 insuffisants rénaux de notre population, 8 (50%) étaient décédés, et 3 (37,5%) décès étaient d'origine cardio-vasculaire. Dans l'analyse multivarié l'IRC était indépendamment associée au risque de décès (HR= 4.9 ; IC95= 1.30 - 18.53; $p = 0.019$).

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative du délai de survenue du décès $17,8 \pm 17$ mois vs 17 ± 8 mois ($p=0,907$).

Un âge plus jeune, un IMC plus bas, une diminution de la FEVG et un auricule gauche plurilobé augmentaient le risque de décès significativement en analyse univariée mais n'étaient pas significativement associés à la mortalité dans l'analyse multivariée. Un antécédent de diabète tendait à majorer le risque de décès ($p=0,057$).

Le traitement anti-thrombotique post FAG n'influençait pas le risque de décès, de même que les scores CHA₂DS₂-VASc ($p=0,668$) et HASBLED ($p=0,073$). (**Tableau 9**)

13 (81,3%) des 16 patients décédés n'ont pas eu de RCP.

Tableau 8: Facteurs prédictifs de décès après FAG

variables	Patient décédé n = 16	Patients vivants n = 44	p (log- rank)	p (Analyse multivariée)
<i>Caractéristiques cliniques</i>				
Age	75 +/-9,3	75,9+/-7,7	0,003	ns
Sexe féminin, %	6 (37,5)	19 (43,2)	0,653	
IMC	26,5+/-4	27,6+/-4,5	0,001	ns
HTA, %	13 (81,3)	40 (90,9)	0,294	
Diabète, %	8 (50)	11 (25)	0,057	
Tabac, %	4 (25)	9 (20,5)	0,942	
Insuffisance rénale, (%)	8 (50)	8 (18,2)	0,014	0,019
Insuffisance hépatique, %	0	2 (4,5)	0,337	
FE moyenne, %	55,0+/-12,1	57,5+/-10,7	<0,0001	ns
Cardiopathie, %	7 (43,7)	19 (43,2)	0,880	
Valvulopathie, n (%)	5 (31,3)	9 (20,5)	0,106	
PM/DAI, n (%)	1 (6,3)	8 (18,2)	0,228	
Maladie vasculaire, n (%)	7 (43,8)	13 (29,5)	0,416	
Prédisposition hémorragique	3 (18,8)	6 (13,6)	0,358	
<i>Caractéristiques de la FA</i>				
Score Cha2DS2VAsc	4,7+/-1,8	4,8+/-1,3	0,688	
Score HASBLED*	3,9+/-1,1	3,7+/-0,9	0,073	
FA Permanente / persistante, %	8 (50)	22 (50)	0,672	
<i>Localisation Hémorragie</i>				
HIP	12 (75)	38 (88,3)	0,474	
HSD	4 (25)	5 (11,4)	0,273	
Staff RCP, %	3 (18,8)	20 (45,5)	0,888	
<i>Caractéristiques de l'auricule gauche</i>				
<i>Diamètre moyen (en mm)</i>				
Ostium	20,0+/-3,9	22,9+/-4,7	0,770	
Nombre de Lobes >1, %	6 (37,5)	13 (29,5)	0,003	ns
<i>Procédure</i>				
Marque occluder, n (%)			0,929	
Amplatzer	6 (37,5)	11 (25)		
Amulet	10 (62,5)	32 (72,7)		
Watchman	0	1 (2,3)		
Taille de prothèse (mm)	23,7+/-4,6	24,2+/-4,5	0,769	
Nombre de déploiement > 1, %	6 (37,5)	23 (52,3)	0,496	
<i>Résultats post procédure,</i>				
Epanchement péricardique	1 (6,3)	5 (11,4)	0,422	
<i>Contrôle ETO à 6 semaines</i>				
Fuites péri-prothétiques	2 (12,5)	7 (15,9)	0,699	
<i>Suivi (mois)</i>				
Traitement anti-thrombotique post procédure, %				
DAPT	13 (81,3)	27 (61,4)	0,103	
Relais SAPT à 6 semaines	9/13 (69,2)	24/27 (88,9)		
SAPT	3 (23,1)	16 (36,4)		
Aucun	0	1	0,645	
Récidive AVC ischémique / hémorragique	3 (18,8)	2 (4,5)	0,146	
Abréviations: ATCD : Antécédents ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; DAPT : Double Antiagrégation Plaquettaire ; FA : Fibrillation Atriale ; HIP : Hématome intra-parenchymateux ; HSD : Hématome sous dural, HM : Hémorragie méningée ; IMC : Index de Masse Corporelle ; NS : Non significatif ; PM : PaceMaker ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; SAPT : Simple antiagrégation plaquettaire * Définit comme dans le score HASBLED.				

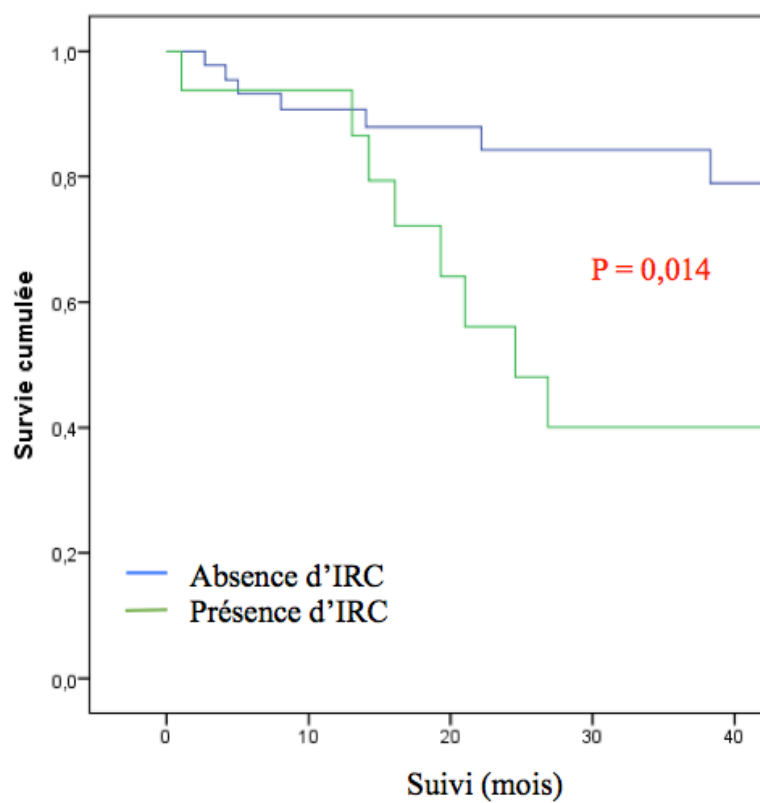


Figure 12 : Courbe de Survie de Kaplan Meier des patients insuffisant rénaux chroniques dans le suivi après FAG

IV. Discussion

Les principaux résultats de cette étude se résument comme suit :

1) Chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale et FA, la FAG est associée à une diminution du risque d'événements ischémiques et hémorragiques par rapport au risque théorique attendu. 2) Dans la même population, une prédisposition hémorragique est associée au risque plus élevé (à la limite de significativité) d'événements CV majeurs incluant AVC ischémiques, hémorragiques, décès d'une cause CV, dans le suivi après la FAG. 3) Le diabète et l'insuffisance rénale chronique sont des facteurs de risques indépendants d'événements CV majeurs incluant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque après la FAG chez ces patients. 4) Chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale, l'insuffisance rénale chronique est le seul facteur de risque indépendant de la mortalité toute cause.

Suites aux études randomisées citées précédemment telles que PROTECT-AF et PREVAIL, la FAG est une technique efficace et bien tolérée. Elle a alors été considérée comme une alternative raisonnable, à un traitement anticoagulant curatif chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire, avec un score CHA₂DS₂-VASc \geq 4, d'après les recommandations françaises de l'HAS¹⁹. Cependant dans ces études, les patients à haut risque hémorragiques étaient exclus. C'est pourquoi nous sommes intéressés à cette sous population de patients, en particulier les patients porteurs d'une hémorragie cérébrale.

1. Traitement anti-thrombotique post FAG.

a. Toutes indications de FAG confondue

En pratique clinique, après l'implantation d'une prothèse AMPLATZER ou AMULET, au moins un anti-agrégant plaquettaire était recommandé par le constructeur pour une durée minimale de 6 mois. Alors que le protocole anti-thrombotique post-FAG recommandé par le constructeur après l'implantation de la prothèse WATCHMAN, était une SAPT associée à la WARFARINE pour une durée de 45 jours, suivi d'une DAPT jusqu'à 6 mois, relayé par une SAPT au long cours,

d'après les essais randomisés PREVAIL et PROTECT-AF. Selon l'HAS et les recommandations européennes, la thérapie de FAG s'appliquerait aux patients contre-indiqués au traitement anti-coagulant. Par conséquent, étant donné qu'il ne s'agissait pas de la même population, les résultats de PREVAIL ne seraient pas applicables.

Le but du traitement anti-thrombotique après l'implantation de la prothèse, était d'éviter la formation de thrombus à sa surface avant son endothélialisation.

Plusieurs études avaient proposé un protocole anti-thrombotique sans anticoagulant, après implantation d'une prothèse par AMPLATZER, dont la plupart avait reçu une DAPT pour une durée de 1 à 6 mois, relayée par une SAPT au long cours³⁷⁻³⁹. Jalal et al⁴⁰ avait proposé une SAPT seule. Ces études avaient montré une réduction du risque hémorragique et thrombo-embolique par rapport aux taux théoriques attendus, dont la majorité des patients étaient contre-indiqués à une anticoagulation efficace.

Tzikas et al³⁷ avait retrouvé une diminution du risque thrombo-embolique et hémorragique chez les patients dénués de traitement anti-thrombotique ou sous SAPT seule en post FAG. La diminution du risque ischémique était de 76%, comparable à celle des AVK avec une diminution du risque de 66%⁴¹. Par ailleurs, aucune comparaison avec les anticoagulants oraux directs (AOD) n'a encore fait l'objet d'étude randomisée chez les patients à haut risque hémorragique. Des études sont en cours (ADRIFT, STROKE-CLOSE, CLOSURE-AF, ASAP-TOO), dont une portant sur les patients avec FA et hémorragie cérébrale: AI3CH (3 bras : 1 bras FAG, 1 bras AOD, 1 bras comparateur sans AOD ni FAG) afin de rechercher une supériorité des AOD ou de la FAG par rapport aux patients sans AOD ni FAG, sur les événements vasculaires sévères, fatals ou menaçants le pronostic vital.

b. Chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale

Parmi les récentes études retrouvées, celle de Horstmann et al⁴² avait un traitement anti-thrombotique comparable à la notre (DAPT puis Kardegic seul). Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était comparable avec celui de notre étude (respectivement, 4,5+/-1,4 vs 4,8+/-1,4), le score HASBLED était légèrement plus élevé dans leur étude (respectivement, 4,7+/-1,0 vs 3,8+/-0,9). Il n'était retrouvé aucun événement ischémique, ni thrombotique. Ceci pouvait être dû à une durée de suivi plus courte : 13,6+/-8,2 mois vs 29,3+/-20,3 mois dans notre étude.

Renou et al⁴³, avait opté pour une SAPT (Kardegic) pour une durée de plus de 6 mois en post-procédure. La diminution du taux des évènements ischémiques et hémorragiques (par 100 patients année) était moindre que la notre (respectivement : 40% vs 73% pour le risque ischémique, et 46% vs 79% pour le risque hémorragique). Cette faible diminution avait été expliquée par une population à risque ischémique plus élevé avec un score CHA₂DS₂-VASc moyen à 5,23+/-1,12, un fort taux de patients aux antécédents d'AVC ischémique (52%) et à haut risque cardio-vasculaire pouvant expliquer un risque accru d'AVC ischémique en post-FAG. Or dans notre population, nous avons totalisé un taux comparable de patients aux antécédents d'AVC ischémique (51,7%). Un traitement par DAPT initial en post procédure pourrait donc apporter une meilleure protection des évènements ischémiques chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale.

L'efficacité d'un traitement anti-thrombotique plus fort dans cette population avait également été soulevée par l'équipe de Hutt et al⁴⁴, dont les patients avaient été mis sous anticoagulants curatifs en post procédure, puis relayés par DAPT à 45jours, et SAPT à 6 mois. Ils n'avaient retrouvé aucun évènement ischémique ni hémorragique durant leur suivi (13,4 mois (8 ;19)). Or nos 2 AVC ischémiques post-procédure sont survenus dans les 2 premiers mois post FAG : l'un sous DAPT, et un autre sous SAPT. Ces 2 patients n'ont pas fait l'objet de staff à l'époque.

De plus, il serait intéressant de prendre en compte la localisation de l'hémorragie cérébrale initiale pour le traitement anti-thrombotique dans la période post FAG, car parmi nos 3 patients ayant présenté un AVC ischémique post FAG, 2 avaient eu un HIP profond. Dans la cohorte de Casolla et al³¹ étudiant les patients aux antécédents d'AVC hémorragiques, une augmentation des AVC ischémiques (SubHR=1,85 ; IC95=1,01-3,4) avait été retrouvée six fois plus fréquente à 5 ans, qu'une récurrence d'AVC hémorragique, lorsque celle-ci était profonde. Cela pourrait être un argument supplémentaire pour majorer le traitement anti-thrombotique post FAG, chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale profonde. En effet, les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale lobaire étaient plus à risque de récidiver leur AVC sous forme hémorragique (subHR=2,38 ; IC95=1,17- 4,86) dans l'étude de Casolla et al.

Ceci laisse à reconsidérer la stratégie anti-thrombotique dans les premiers mois des patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale, et montre l'importance du choix du traitement anti-thrombotique lors du staff avant la FAG.

2. Impact sur le risque hémorragique et ischémique

c. Risque hémorragique

La principale raison pour éliminer l'anticoagulant oral et de réduire l'antiagrégation plaquettaire était la preuve que cela ait un effet positif sur les taux de saignements majeurs.

Dans notre étude, le risque hémorragique réel était de 1,4 événements par 100 patients année. Ce qui représente un quart des événements attendus par rapport aux données historiques basées sur le risque théorique sous anticoagulant³⁶, soit une diminution de 79%. Ces valeurs étaient comparables à celles retrouvées dans les études ayant analysées la FAG chez les patients avec un antécédent d'AVC hémorragique: Boersma et al⁴⁵ (67%), Renou et al⁴³ (40%). (*Annexe 5*) Par ailleurs, Boersma et al retrouvait une diminution de seulement 30% chez les patients avec un haut risque hémorragique comme définit par l'équipe de Tzikas et al⁴⁶ (antécédent d'hémorragie avec ou sans traitement anti-coagulant, facteurs de risque de saignements: chutes à répétition avec traumatisme crânien, angiopathie amyloïde, DAPT, trouble de la coagulation). Cette différence de réduction de risque relatif (67% vs 30%) laissait entrevoir un intérêt plus particulier chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale.

D'autre part, nos résultats avaient retrouvé une réduction notable du risque hémorragique chez nos patients. Cela démontrait que l'utilisation du traitement anti-agrégant-plaquettaire chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale ne les prédisposait pas à une augmentation d'évènements hémorragiques majeurs, et prouvait la sécurité de cette stratégie thérapeutique.

Le score HASBLED moyen de Hutt et al⁴⁴, Horstan et al⁴², Renou et al⁴³ étaient respectivement de 4,2+/-1,0 ; 4,7+/-1,0 ; 4,0+/-0,95. Ces scores étaient supérieurs à celui de notre étude : 3,8+/-0,9. Cette différence pouvait être expliquée par l'absence de point donné au critère d'AVC ischémique, chez les patients n'ayant pas eu une confirmation du diagnostic sur l'imagerie cérébrale (scanner ou IRM).

Parmi nos 9 patients présentant une angiopathie amyloïde aucun des patients n'a présenté une récurrence hémorragique post FAG. Or la présence de plus de 10 microbleeds était associée à une récurrence d'hémorragie cérébrale (OR=5,6, IC95=2,1-15, p=0,001)²⁸. La plupart des patients étaient suspectés d'être porteurs

d'une angiopathie amyloïde sur la clinique et la présence de microbleeds sur l'imagerie cérébrale, mais la plupart d'entre eux n'ont pas eu de confirmation diagnostique formelle. Les difficultés diagnostiques de certitudes, par l'absence de recherche d'angiopathie amyloïdes clinique et de réalisation d'IRM cérébrale chez tous les patients de notre étude, ne permettent pas de conclusion à ce sujet.

La morbidité d'une récurrence d'AVC hémorragique était très élevée dans notre étude. 3 patients sur 3 (100%) sont décédés. En effet, chez les patients avec une hémorragie cérébrale, la morbidité relative par événement était rapportée plus importante chez les patients récidivant leur AVC sous forme hémorragique (19,4%, IC95=7,5-37,5), que sous forme ischémique (11%, IC95=4,2-22,6), malgré l'absence de traitement anti-thrombotique chez 61,3% des patients de cette étude, après leur premier AVC hémorragique.³¹

d. Risque ischémique

Notre population avait un haut risque ischémique comme le confirme le score CHA₂DS₂-VASc à 4,8+/-1,4. Notre risque annuel d'événement ischémique attendu sans anticoagulant d'après ce score était de 7,9 événements par 100 patients année³⁵. Nous avons donc retrouvé une diminution du risque thrombo-embolique de 73%, au même titre que Boersma et al avec une diminution de 80%. Notre population avait un score CHA₂DS₂-VASc inférieur, pour les mêmes raisons qu'avec le score HASBLED : aucun point n'était apporté au score si le patient ne présentait pas de signe d'ischémie cérébrale sur l'imagerie cérébrale (scanner ou IRM), ou n'avait d'antécédent ultérieur d'AVC ischémique avéré. Un antécédent d'AVC hémorragique, n'apportait pas de point au score. Nos résultats démontrent donc que dans la population de patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale, la FAG suivie du traitement antiagregant plaquettaire permettait de réduire le risque thrombo-embolique par rapport au risque théorique attendu.

Parmi nos 3 AVC ischémiques, 2 ont eu lieu dans les 2 premiers mois post intervention sous antiagrégants plaquettaire. Dans l'étude de Hutt et al⁴⁴, les patients étaient mis sous anti-coagulant pour une durée de 45 jours, puis relayé par du DAPT, puis par Aspirine seul à 6 mois. Aucun AVC ischémique n'a été rapporté dans cette série. Cela laissait suggérer qu'une stratégie par traitement anticoagulant pendant 1 mois, relayé par une antiagrégation-plaquettaire pourrait être supérieure au traitement anti-agrégant plaquettaire, en ce qui concerne les événements ischémiques. Néanmoins, l'absence d'AVC ischémique dans l'étude de Hutt et al pouvait s'expliquer par le suivi plus court : 13 mois vs 29 mois dans notre série. D'autres études sont nécessaires pour établir une stratégie antithrombotique optimale après la FAG dans la population à haut risque ischémique et hémorragique. La place des AOD dans cette indication reste à définir.

La présence de thrombus au niveau de la prothèse était un facteur indépendant d'AVC ischémique (OR=4,39; IC95%=1,05-18,43; p= 0,04) retrouvé par l'équipe de Fauchier et al⁴⁷. La population étudiée dans cette étude était similaire à la notre en terme d'âge, antécédent d'AVC ischémique, ainsi que le protocole anti-thrombotique post-FAG. Dans notre étude, aucune thrombose de prothèse n'avait été retrouvée lors du contrôle ETO. Ceci peut s'expliquer par la taille plus faible de notre population ayant bénéficié d'un contrôle à 6 semaines : 6 patients (10%) n'en ont pas bénéficié. Par ailleurs, ces patients n'ont pas présenté d'événement ischémique ou hémorragique lors du suivi.

En ce qui concerne les fuites para-prothétiques, un de nos 3 AVC ischémiques post FAG avait présenté une fuite péri-prothétique au contrôle ETO. Il a été mis sous traitement anti-coagulant à la suite de cette récurrence d'AVC et la présence d'une fuite. Il n'y a à ce jour aucun protocole thérapeutique s'il persiste une fuite péri-prothétique. D'autres études sont nécessaires pour établir une stratégie antitrombotique optimale en cas de fuite para-prothétique.

4. Événements cardio-vasculaires majeurs

A notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée aux ECVM dans cette population.

Le seul facteur indépendant retrouvé favorisant les événements cardio-vasculaires majeurs sans hospitalisation pour IC était la présence d'une prédisposition hémorragique. Dans notre étude, la prédisposition hémorragique, prenait en compte les anémies, et thrombopénies qui n'étaient pas incluses dans le score HASBLED mais qui étaient prises en compte dans le score HEMORR2HAGES¹⁵. Ce score tenait également en compte le risque de chute. D'autres scores de risque hémorragique existaient comme le score ATRIA⁴⁸ qui considérait l'anémie et l'insuffisance rénale sévère comme les facteurs de risques les plus importants. Il y a donc un intérêt d'évaluer ces autres scores et/ou facteurs, non pris en compte dans le score HASBLED, chez les patients aux antécédents d'AVC hémorragique avec une indication de FAG.

Nous avons repris le score HASBLED pour l'évaluation du risque hémorragique au détriment des autres scores classiques car

1. Il est recommandé par l'ESC¹.
2. C'était le score utilisé dans les autres études afin de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements anticoagulants.
3. Il était considéré comme le plus pertinent afin de prédire le risque de saignement majeur sous AVK et AOD chez les patients en FA, en particulier pour les hémorragies cérébrales⁴⁹.

Nos résultats laissaient supposer qu'une prédisposition hémorragique aurait une valeur complémentaire au score HASBLED pour prédire le risque d'ECVM. Par conséquent le taux d'hémoglobine, de plaquettes, et la présence de malformation artério-veineuse devraient être systématiquement vérifiés chez les patients candidats à la FAG. Les patients avec une prédisposition hémorragiques doivent faire objet d'une surveillance rapprochée et attentive après la FAG.

Il était bien connu que le diabète était associé à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque dans la population générale⁵⁰, et que le risque d'insuffisance cardiaque augmentait avec l'âge⁵¹. Or nos patients candidats à la FAG étaient âgés, et en cas de diabète, présentaient un sursurrisque de décompensation cardiaque. Par conséquent, après la FAG, les patients diabétiques devraient bénéficier d'une optimisation de leur

traitement et d'une surveillance cardiovasculaire accrue, notamment sur leur état hémodynamique.

L'insuffisance rénale chronique était un facteur de risque indépendant d'ECVM incluant les hospitalisations pour IC, alors qu'il n'était pas apparu comme facteur de risque indépendant sans les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ce qui traduisait une majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans ce sous-groupe. Les ECVM incluant IC surviennent chez les patients insuffisants rénaux plus tôt dans le suivi que chez les autres patients. Le traitement cardiovasculaire et la surveillance notamment de leur état hémodynamique devraient être optimisé après la mise en place de la prothèse.

Les patients aux antécédents de diabète associé à une insuffisance rénale représentaient un sous groupe à risque plus élevé d'ECVM incluant les hospitalisations pour IC dans l'année qui suivait la FAG. L'absence de groupe contrôle dans notre étude ne permet pas de conclure s'il s'agissait d'un surrisque lié à la pose du dispositif ou secondaire au hasard.

Une attention particulière doit donc être portée chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale ayant bénéficié d'une FAG avec une insuffisance rénale et un diabète. Des solutions pourraient être proposées: 1/ une optimisation du traitement pendant l'hospitalisation, 2/ une hospitalisation de jour à 1- 3 mois après la FAG pour les patients insuffisant rénaux et diabétiques.

5. Les décès

Dans notre étude, le taux de décès était de 26,7%. Or, la FA multipliait par 2 la mortalité toutes cause chez la femme, et par 1,5 chez l'homme. De plus, elle a été associée à un risque plus élevé de mort subite et de morbidité cardio-vasculaire.^{1,2}

Notre taux de décès avait été plus important que dans les autres études portant sur la même population de patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale (aucun décès dans la cohort de Hutt et al, et Horstmann et al, et 6,5% dans celle de Renou et al).⁴²⁻⁴⁴ Cette différence était secondaire à un suivi plus court dans ses études (de 12,6 à 13,4mois). Surtout lorsque le délai moyen d'apparition de décès était de 17,4+/-12,9 mois dans notre population.

L'insuffisance rénale chronique apparaît comme un facteur de mauvais pronostic. Effectivement, Kefer et al⁵² avait retrouvé une survie diminuée chez les patients insuffisants rénaux ayant eu une FAG dont leur DFG < 30ml/min⁵²

($p < 0,001$). Par ailleurs un DFG $> 60\text{ml/min}$ n'avait pas été retrouvé comme facteur de risque de décès (0,8%, $p=1,0$), contrairement à notre étude qui avait retrouvé 50% des décès chez les patients avec insuffisance rénale chronique (DFG $< 60\text{ml/min}$). Kefer et al avait un suivi de seulement 16,6 mois, et un risque ischémique et hémorragique moindre que notre population aux antécédents d'AVC hémorragiques. Il apparaît néanmoins une question : Existe-t-il un lien physiopathologique entre la FAG, l'insuffisance cardiaque et les décès chez les insuffisance rénaux chroniques. En d'autres termes, existe-t-il une différence d'adaptation du système cardio-vasculaire à la mise en place de la FAG, en cas d'insuffisance rénale chronique ? Cette question demeure sans réponse et nécessite d'autres études.

La réalisation d'une RCP ne sortait pas comme facteur impactant le pronostic vital de nos patients. Mais le nombre d'évènements faibles ne nous permettait pas de conclure sur l'absence de bénéfice.

6. Limites de notre étude

Notre étude était une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, avec les biais qu'impliquent ce type d'étude (biais de sélection, biais de suivi). Concernant les angiopathies amyloïdes, nous déplorons l'absence de détail des imageries cérébrales ne nous permettant pas un diagnostic de certitude de cette entité neurologique. Nous regrettons également, l'absence de groupe témoin comparatif, ainsi que le faible taux d'évènements. Le faible taux d'évènement est néanmoins le résultats d'une sécurité du dispositif de FAG. Et notre étude avait le mérite d'un suivi moyen de plus de 2 ans (le plus long suivi dans cette population à haut risque hémorragique).

D'où la nécessité de réaliser des essais randomisés chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale.

VI. Conclusion

La FAG est une procédure efficace et bien tolérée chez les patients aux antécédents d'AVC hémorragique contre-indiqués à un traitement anticoagulant curatif. L'utilisation d'un traitement anti-agrégant-plaquettaire choisi dans notre protocole, chez ces patients, ne les prédisposait pas à une augmentation du risque d'évènement hémorragique majeur. Cela prouvait alors la sécurité de cette stratégie thérapeutique. Le protocole anti-thrombotique optimal post FAG, reste néanmoins à être étudié et discuté en staff / RCP avant la mise en place de la prothèse.

Les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques ont été retrouvés comme population particulièrement sujette à une majoration des évènements cardiovasculaires majeurs dans les 2 ans post-FAG. Il convient donc de leur apporter une attention particulière dans les suites de la procédure.

Cette étude confirme également l'association de l'insuffisance rénale chronique au risque de décès toutes causes dans cette population.

La fermeture de l'auricule avait trouvé une efficacité et une sécurité face aux AVK. Cependant, elle n'a pas été comparée aux anticoagulants oraux directs dans des essais randomisés.

ANNEXES

Annexe 1 : Score CHA₂DS₂ VASc

Caractéristiques cliniques		Score
C	Insuffisance cardiaque congestive ou FEVG ≤ 40%	1
H	Hypertension artérielle	1
A ₂	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	Antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou évènement thrombo-embolique	2
V	Maladie vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique ou athrème aortique)	1
A	Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1
Score maximal		9

Annexe 2 : HASBLED

Caractéristiques cliniques		Score
H	Hypertension artérielle	1
A	Insuffisance rénale (transplanté rénal ou créatininémie $\geq 200 \mu\text{mol/l}$) ou hépatique chronique (ex : cirrhose, perturbation du bilan hépatique) ¹ (1 point pour chaque item)	1 1
S	Accident vasculaire ischémique	1
B	Antécédent de saignement	1
L	INR labiles	1
E	Age > 65 ans	1
D	Consommation d'alcool ² ou de médicament ³ (1 point pour chaque item)	1 ou 2
Score maximal		9

¹ Anomalies biologiques (ex : bilirubine > 2x la normale associé à l'augmentation des ASAT et ALAT et PAL > 3X la normale)

² Consommation d'alcool excessive

³ association anti-agrégant plaquettaire et AINS

Annexe 3 : Score HEMORR2AGE

Caractéristiques cliniques		Score
H	Insuffisance rénale ou hépatique	1
E	Consommation d'alcool abusive	1
M	Malignité	1
O	Age > 75 ans	1
R	Thrombopathie : thrombopénie ou trouble de l'aggrégation plaquettaire (en dehors d'une utilisation d'un traitement anti-thrombotique)	1
R	Risque de récurrence hémorragique	2
A	Anémie	1
G	Facteur génétique	1
E	Risque de chute importante ou trouble neuropsychiatrique	1
S	AVC ischémique	1
Score maximal		11

Annexe 4 : Score ATRIA

Caractéristiques cliniques	Score
Anémie	3
Insuffisance rénale sévère ¹	3
Age ≥ 75 ans	2
Antécédent d'hémorragie	1
HTA	1

¹*Débit de filtration glomérulaire < 30ml/min ou dialysé*

Annexe 5 : Tabelau récapitulatif des études étudiant la FAG chez les patients avec hémorragie intra-cérébrale

Etudes	Nombre de patients	Marque occluder	CHA2DS2-VASc	HASBLED	FU (mois)	AVC ischémique*	Hémorragie majeure*	Traitement post FAG
Renou et al ⁴³	46	Amplatzer ou Watchman	5,23+/-1,12	4+/-0,95	12,6+/-7	4,35	4,35	Aspirine >6mois Si haut RCV : longue durée
Horstman et al ⁴²	20	Amplatzer	4,5+/-1,4	4,7+/-1,0	13,6+/-8,2	0	0	DAPT pendant 3 mois, puis Aspirine
Hutt et al ⁴⁴	38	Watchman	5+/-1,3	4,2+/-1,0	13,4 (8 ;19)	0	0	Warfarine ou AOD, puis DAPT à 45 jours, puis Aspirine à M6
Boersman et al ⁴⁵	153	Watchman	5,4	2,8	24	1,8	1,8	-AVK (16%) - AOD (11%) - DAPT (60%) - SAPT (7%) - rien (6%)
Notre étude	60	Amulet ou Amplatzer	4,8+/-1,4	3,8+/-0,9	29,3+/-20,3	2,1	1,4	- DAPT ou SAPT, puis SAPT au long cours

*en nombre d'événements par 100 patients année

Abbréviations : AOD : anticoagulant oral direct ; AVL : anti-vitamine K ; DAPT : Double antiagrégationplaquettaire ; FU : Follow up (suivi) ; RCV : Risque Cardio-Vasculaire ;

Annexe 6 : Score modifiée de Boston (critères diagnostiques de l'angiopathie amyloïde)²⁹

<p>1. Definite CAA Full post-mortem examination demonstrating:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lobar, cortical, or cortical-subcortical haemorrhage• Severe CAA with vasculopathy• Absence of other diagnostic lesion
<p>2. Probable CAA with supporting pathology Clinical data and pathologic tissue (evacuated haematoma or cortical biopsy) demonstrating:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lobar, cortical, or cortical-subcortical haemorrhage• Some degree of CAA in specimen• Absence of other diagnostic lesion
<p>3. Probable CAA Clinical data and MRI or CT demonstrating:</p> <ul style="list-style-type: none">• Multiple haemorrhages restricted to lobar, cortical, or cortical-subcortical regions (cerebellar haemorrhage allowed) OR• <i>Single lobar, cortical, or cortical-subcortical haemorrhage and focal^b or disseminated^c superficial siderosis</i>• Age ≥ 55 years• Absence of other cause of haemorrhage^a
<p>4. Possible CAA Clinical data and MRI or CT demonstrating:</p> <ul style="list-style-type: none">• Single lobar, cortical, or cortical-subcortical haemorrhage OR• <i>Focal^b or disseminated^c superficial siderosis</i>• Age ≥ 55 years• Absence of other cause of haemorrhage^a

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* **37**, 2893–2962 (2016).
2. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S. & Wang, T. J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* **383**, 999–1008 (2014).
3. Chugh, S. S. *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).
4. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study | Ovid. Available at: <https://oce-ovid-com.gate2.inist.fr/article/00007670-199108000-00002/HTML>. (Accessed: 21st July 2019)
5. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* 213 (2014).
doi:10.2147/CLEP.S47385
6. Sakellaridis, T. *et al.* Left atrial appendage exclusion—Where do we stand? *J. Thorac. Dis.* **6**, 8 (2014).
7. Al-Saady, N. M., Obel, O. A. & Camm, A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* **82**, 547–554 (1999).
8. Shirani, J. & Alaeddini, J. Structural Remodeling of the Left Atrial Appendage in Patients with Chronic Non-Valvular Atrial Fibrillation: Implications for Thrombus Formation, Systemic Embolism, and Assessment by Transesophageal Echocardiography. **9**, 7

9. Kimura, T. *et al.* Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm* **10**, 921–925 (2013).
10. Nunes, M. C. P. *et al.* Role of LA Shape in Predicting Embolic Cerebrovascular Events in Mitral Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **7**, 453–461 (2014).
11. Blackshear, J. L. & Odell, J. A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* **61**, 755–759 (1996).
12. Lim, H. S. *et al.* Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 852–860 (2013).
13. Hijazi, Z., Oldgren, J., Siegbahn, A., Granger, C. B. & Wallentin, L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur. Heart J.* **34**, 1475–1480 (2013).
14. Zabalgoitia, M. *et al.* Transesophageal Echocardiographic Correlates of Clinical Risk of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31**, 1622–1626 (1998).
15. Gage, B. F. *et al.* Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. **7**
16. Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A. & Crijns, H. J. G. M. 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* **137**, 263–272 (2010).
17. Reddy, V. Y. *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **312**, 1988 (2014).
18. Belgaid, D. R., Khan, Z., Zaidi, M. & Hobbs, A. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients

- with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. *Int. J. Cardiol.* **219**, 177–179 (2016).
19. Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée.
20. Block, P. C. *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Patients in Atrial Fibrillation Suboptimal for Warfarin Therapy. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2**, 594–600 (2009).
21. Landmesser, U. *et al.* Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: Periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **13**, (2017).
22. Foulkes, M. A., Wolf, P. A., Price, T. R., Mohr, J. P. & Hier, D. B. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* **19**, 547–554 (1988).
23. Hong, K.-S. *et al.* Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J. Stroke* **15**, 2–20 (2013).
24. Krishnamurthi, R. V. *et al.* The Global Burden of Hemorrhagic Stroke. *Glob. Heart* **9**, 101–106 (2014).
25. Andersen, K. K., Olsen, T. S., Dehlendorff, C. & Kammergaard, L. P. Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared: Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *Stroke* **40**, 2068–2072 (2009).
26. Lovelock, C., Molyneux, A. & Rothwell, P. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol.* **6**, 487–493 (2007).

27. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/accidents-vasculaires-cerebraux>
28. Charidimou, A., Gang, Q. & Werring, D. J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 124–137 (2012).
29. Linn, J. *et al.* Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy(CME). *Neurology* **74**, 1346–1350 (2010).
30. Suarez, J. I. & Kapinos, G. Thromboembolism prevention after chronic subdural hematoma in the elderly: A leap in the dark. *Neurology* **88**, 1880–1881 (2017).
31. Casolla, B. *et al.* Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* **50**, 1100–1107 (2019).
32. Korompoki, E. *et al.* Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* **89**, 687–696 (2017).
33. Kuramatsu, J. B. *et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* **313**, 824–836 (2015).
34. Park, J.-W. *et al.* Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **77**, 700–706 (2011).
35. Friberg, L., Rosenqvist, M. & Lip, G. Y. H. 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.* **33**, 1500–1510 (2012).
36. Lip, G. Y. H., Frison, L., Halperin, J. L. & Lane, D. A. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With

- Atrial Fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 173–180 (2011).
37. Tzikas, A. *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.* **11**, 1170–1179 (2016).
38. Urena, 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.* **62**, 96–102 (2013).
39. López Mínguez, J. R. *et al.* Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart* **101**, 877–883 (2015).
40. Jalal, Z. *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure followed by single antiplatelet therapy: Short- and mid-term outcomes. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **110**, 242–249 (2017).
41. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* **146**, 857–867 (2007).
42. Horstmann, S. *et al.* Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology* **82**, 135–138 (2014).
43. Renou, P. *et al.* Left Atrial Appendage Closure in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* **26**, 545–551 (2017).

44. Hutt, E. *et al.* Left Atrial Appendage Closure Device Implantation in Patients at Very High Risk for Stroke. *Heart Rhythm* (2019).
doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.011
45. Boersma, L. V. *et al.* Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **12**, (2019).
46. Tzikas, A. *et al.* Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *EP Eur.* **19**, 4–15 (2017).
47. Fauchier, L. *et al.* Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **71**, 1528–1536 (2018).
48. Fang, M. C. *et al.* A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 395–401 (2011).
49. Apostolakis, S., Lane, D. A., Guo, Y., Buller, H. & Lip, G. Y. H. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 861–867 (2012).
50. Cosentino, F. *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* (2019). doi:10.1093/eurheartj/ehz486
51. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* **18**, 891–975 (2016).

52. Kefer, J. *et al.* Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* **207**, 335–340 (2016).