



HAL
open science

Expérience de la RCP FOP au CHU Amiens Picardie

William Thibault

► **To cite this version:**

William Thibault. Expérience de la RCP FOP au CHU Amiens Picardie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03116754

HAL Id: dumas-03116754

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03116754>

Submitted on 20 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie – Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année 2020

Thèse n°2020–177

Expérience de la RCP FOP au CHU Amiens Picardie

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Neurologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Octobre 2020

Par

William Thibault

Membres du Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Leborgne

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Doutrelot

Monsieur le Professeur Constans

Madame le Docteur Canaple

Remerciements

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"

Cher Professeur,

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse.

Je vous remercie pour le partage de vos connaissances lors des discussions en RCP, me permettant ainsi l'accomplissement de ce travail.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Cher Professeur,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie de votre bienveillance et votre enseignement lors de nos discussions en staff et lors des avis et gardes neurologiques.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Centre d'activité MPR Neurologique

Pôle « Autonomie »

Cher professeur,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre gentillesse lors de nos rares échanges.

Madame le Docteur Sandrine CANAPLE

Praticien Hospitalier (Neurologie)

Chère Sandrine,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse

Je vous remercie pour votre patience à toute épreuve, votre bienveillance et votre disponibilité dans toutes les situations difficiles. Vous avez su m'accompagner à travers ce travail jusqu'au bout et je vous en suis profondément reconnaissant. Vous m'avez fait partager votre enthousiasme pour la pathologie vasculaire.

Travailler avec vous a été et reste un véritable plaisir, et je suis heureux de pouvoir continuer à apprendre de vous.

Je remercie Audrey de m'avoir accompagné lors de mes tous premiers pas, et les Dr Lamy, Leclercq et plus récemment Emmanuel de m'avoir accompagné lors des suivants. Je remercie le Pr Godefroy, Daniela, Mélanie, Mélissa, le Dr Al Khedr et Jarbas de m'avoir tant appris sur la neurologie générale qui me passionne tellement. Je remercie le Pr Szurhaj de m'avoir fait partager son intérêt pour la neurophysiologie, Bertille Philippe Simone et Yacine qui m'ont appris qu'on pouvait être aussi compétent que chaleureux. Je remercie particulièrement Inès et Alexandre qui ont été excellents en tant que co-internes, chefs et amis. Je remercie tous les collègues des services de neurologie vasculaire, générale et des EFSN.

Je remercie tous mes co-internes et amis : Mathilde, Floriane et Yann qui ont été mon (génial) premier contact, Miloud qui m'aura fait rire du début à la fin, Jeanne et Laclanche (le demi-frère) qui m'auront confirmé que les Normands sont au top. Je remercie Fred (éternel Papa), Carole, Clara, Elisa, Mickael, Julia, Eva, Lydia, Alexis, Claire, et tous les autres.

Je remercie mes parents sans qui tout cela n'aurait pas été possible, qui m'ont soutenu depuis le début, sans faille, et m'ont montré l'exemple. Je remercie mes frères qui resteront mes modèles de vie, ainsi que Mélo et Chantal. Je remercie ma grand-mère, que je n'appelle décidément pas assez, mais qui a tout mon amour, ainsi que mes grands-parents partis. Je remercie mes oncles et tantes (tous) et mes cousins (tous).

Je remercie Juliette qui m'a soutenu et aimé inconditionnellement malgré mes humeurs, mes passions quasi autistiques, malgré le déménagement à Amiens, malgré mes phases de décalage. Tu restes de loin ma principale et plus importante ressource.

Je remercie Victor et Thibaut, qui me supportent depuis un sacré bout de temps, mais aussi Maxence et Marnie que je ne vois que trop peu maintenant. Je remercie tous mes amis de l'externat, les pantouflards, Johnny et ses meufs, Moune et Puby, les vernonnais. Je remercie Maud mais aussi Coco, Priss, et tout le groupe de Samoëns. Je remercie Flop et Raph, mes super potes mélomanes et voisins (de chambre ou de rue). Je remercie tous les autres qui m'ont permis de me façonner.

Je remercie les amis amiénois : Yo, Eva, Laura et Côme du jardin (on les fera pousser ces tomates) ; et toute la bande de l'internat.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières.....	8
Liste des abréviations	10
I/ Introduction.....	11
1/Foramen ovale Perméable et infarctus cérébraux du sujet jeune	11
A/ Foramen ovale perméable anévrysme du septum interauriculaire	11
B/Foramen ovale perméable et infarctus cérébraux cryptogéniques	12
C/ Prise en charge des infarctus cérébraux liés au foramen ovale perméable.	13
2/Synthèse des essais cliniques.....	15
II/ Matériel et méthodes.....	20
1/Population étudiée :	20
A/ Critères d'inclusion :.....	20
B/Critères d'exclusion :	20
2/ Méthodes de recrutement :.....	20
3/Méthode de recueil des données :.....	21
A/ Critère de jugement principal :.....	21
B/Critères de jugement secondaires :	21
5/Données recueillies.....	22
A/ Données cliniques :.....	22
B/ Bilan étiologique de l'évènement qualifiant :	22
C/ Données de suite d'hospitalisation	23
D/ Données de la RCP FOP :.....	24
E/ Données liées à la fermeture (le cas échéant)	24
F/ Données de suivi :	24
6/ Test statistique :	24
III- Résultats	25
1/ Déroulement de l'étude.....	25
2/ Données à l'inclusion	26
A/ Données de l'hospitalisation	26
B/ Bilan étiologique.	28
C/ Conclusion du bilan étiologique et prise en charge initiale	30
3/ Données de la RCP-FOP.....	31
4/ Evolution de la population « fermeture de foramen ovale perméable »	33

A/Données liées à la procédure et suivi cardiologique.....	33
B/Survenue d'évènements emboliques.....	35
C/Données de sécurité	35
5/ Evolution de la population « traitement médical seul »	37
A/Motifs de non-fermeture	37
B/ Prise en charge médicamenteuse et investigations complémentaires	38
C/ Evolution	39
<i>IV- Discussion</i>	<i>40</i>
1/ Résultats de l'étude	40
2/ Limites de l'étude	44
3/ Perspectives.....	44
<i>Annexes</i>	<i>48</i>
Annexe 1 : Score ASCOD.....	48
Annexe 2 : Score RoPE.....	50
<i>Bibliographie</i>	<i>51</i>

Liste des abréviations

FOP : Foramen Ovale Perméable

ASIA : Anévrysme du Septum Inter-Atrial

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

CIA : Communication Inter-Atriale

FA : Fibrillation Atriale

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

OACR : Occlusion de l'Artère Centrale de la Rétine

RoPE : Risk of Paradoxical Embolism

SFNV : Société Française de Neurologie Vasculaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ARM : Angiographie par Résonance Magnétique

TP : Temps de Prothrombine

TCA : Temps de Céphaline Activée

SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides

ANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme des Neutrophiles

ETT : Echographie cardiaque Transthoracique

ETO : Echographie cardiaque Transoesophagienne

ASCOD: Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other cause, Dissection

ECG : Electrocardiogramme

EDSTA : Echo-Doppler des Troncs Supra-Aortiques

IMC : Indice de Masse Corporel

NIHSS: National Institute of Health Stroke Score

EP : Embolie Pulmonaire

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

AOD: Anticoagulant Oral Direct

IMC: Indice de Masse corporel

AVK: AntiVitamine K

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

I/ Introduction

1/Foramen ovale Perméable et infarctus cérébraux du sujet jeune

A/ Foramen ovale perméable anévrysme du septum interauriculaire

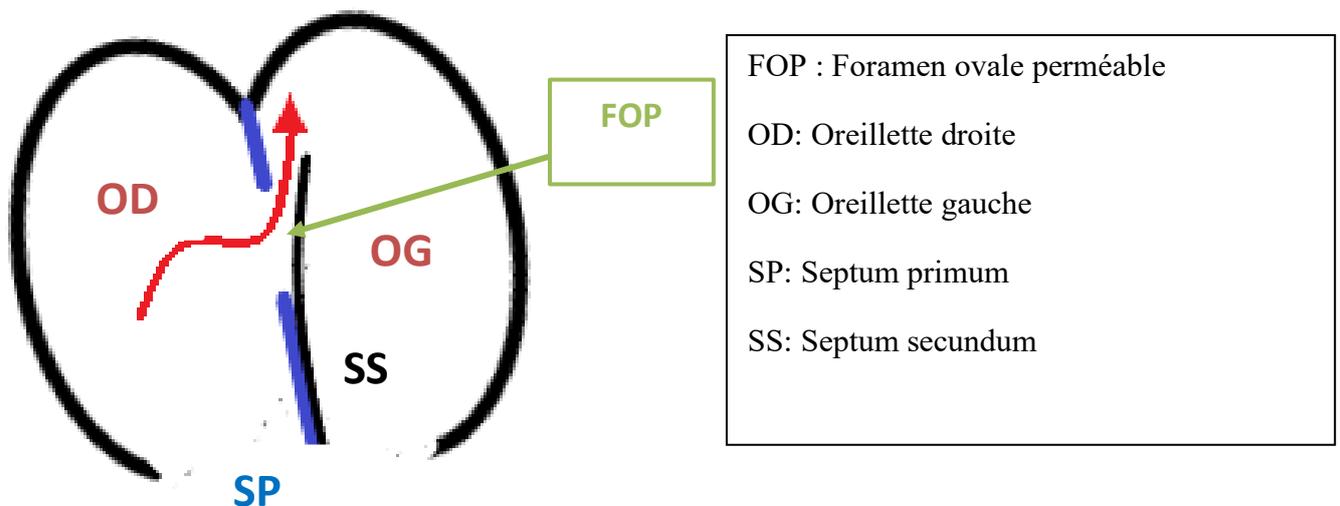
Le Foramen ovale est une communication entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche, nécessaire durant la vie fœtale. Durant les premières heures de vie, les *septums* primum et septum secundum fusionnent, entraînant une fermeture de cette communication.

La persistance d'une communication entre les deux oreillettes après la naissance, par défaut de fusion entre le *septum primum* et le *septum secundum* caractérisent le *foramen ovale perméable*¹(FOP). La persistance de cette communication peut être responsable d'un « shunt », c'est à dire le passage de sang d'une oreillette à l'autre sans passer par la circulation artérielle pulmonaire (*figure 1*).

Cette malformation cardiaque est fréquente, concernant environ 25% de la population générale sur les plus grandes études autopsiques²

Le foramen ovale perméable peut être associé à un anévrysme du septum interauriculaire (ASIA), défini par une mobilité excessive du septum interauriculaire entraînant une excursion de celui-ci dans l'oreillette. Il s'agit d'une anomalie plus rare, mais fréquemment associée à la présence d'un Foramen ovale perméable³

Figure 1



B/Foramen ovale perméable et infarctus cérébraux cryptogéniques

Les accidents vasculaires cérébraux sont la deuxième cause de décès et troisième cause de handicap dans le monde⁴. Les accidents vasculaires ischémiques ou infarctus cérébraux constituent 80% des accidents vasculaire cérébraux.

Les causes les plus fréquentes d'infarctus cérébraux sont l'athérosclérose, la microangiopathie cérébrale et les cardiopathies emboligènes dont la cause la plus fréquente est la fibrillation auriculaire. D'autres causes sont plus spécifiques aux sujets jeunes⁵ (dont l'âge peut varier jusqu'à 50 à 65 ans selon les études), dont les dissections des artères cervicales et la présence d'une thrombophilie⁶.

La prévention secondaire des infarctus cérébraux dépend de leur étiologie⁷. Le bilan étiologique réalisé dans le cadre d'un infarctus cérébral comprend généralement la recherche d'athérosclérose par échographie ou artériographie [Artériographie par résonance magnétique (ARM) ou angioscanner des troncs supra-aortiques (TSA)] ainsi qu'un monitoring cardiaque qui peut être plus ou moins prolongé selon la suspicion d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) paroxystique⁸. Enfin, la recherche de dissection par angioscanner ou ARM avec séquence de saturation de signal de graisse ou FAT SAT, ainsi que la recherche d'une thrombophilie (notamment le dosage des anticorps anti-phospholipides) est habituelle lors d'un infarctus du sujet jeune.

On estime que 30% des infarctus du sujets jeunes sont de cause indéterminée au terme de ce premier bilan étiologique; soit « cryptogéniques »⁹

Il existe une association entre foramen ovale perméable et infarctus cérébraux cryptogéniques. Cette association est surtout retrouvée chez les patients jeunes, moins à risque d'arythmie cardiaque (50% des infarctus cryptogéniques avant 55 ans)^{10,11}, mais aussi chez les patients de plus de 60 ans^{12,13}. Il en est de même pour la présence d'un ASIA^{11,14}

Les mécanismes évoqués sont une embolie paradoxale ; ou la formation d'un thrombus *in situ*. Cette première hypothèse est supportée par la mise en évidence de *thrombi* enclavés dans le FOP, chez des patients présentant des embolies pulmonaires concomitantes (« *thrombus in transit* »)¹⁵ et le surrisque d'ischémie cérébrale en période périopératoire chez les patients ayant un FOP¹⁶. La mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde au cours du bilan d'un infarctus associé à un FOP est néanmoins rare¹⁷ et dépend des modalités de recherche¹⁸

Compte tenu de la fréquence de cette anomalie, la découverte d'un Foramen ovale perméable dans le bilan d'un infarctus cérébral ne présume pas d'un lien de causalité, un FOP pouvant être découvert chez 10 à 30%% des infarctus cérébraux pour lesquels une autre cause évidente a été retrouvée¹⁰. Il en résulte qu'une partie des infarctus cryptogéniques révélant un FOP sont potentiellement liés à une autre étiologie, la première suspectée étant l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) paroxystique pouvant être responsable de 30% des infarctus cryptogéniques^{19,20}. La prévalence de la fibrillation auriculaire augmentant avec l'âge²¹, le monitoring cardiaque prolongé dans le cadre des infarctus cryptogéniques montre la présence d'ACFA paroxystique principalement après 65 ans¹⁹. Cela explique en partie l'association plus forte entre FOP et AVC avant qu'après 60 ans.

Les infarctus cérébraux liés au FOP ont comme caractéristique un taux de récurrence relativement faible en comparaison aux autres étiologies^{22,23}. En comparaison aux autres patients ayant présenté un infarctus cryptogénique, les patients ayant un foramen ovale sont plus jeunes, et ont moins de facteurs de risque vasculaire¹⁷. Cela se traduit par une augmentation des chances de trouver un FOP dans le bilan d'un infarctus cérébral chez un patient jeune, non tabagique, sans antécédent d'AVC ou AIT, et par ailleurs présentant un infarctus cortical²³.

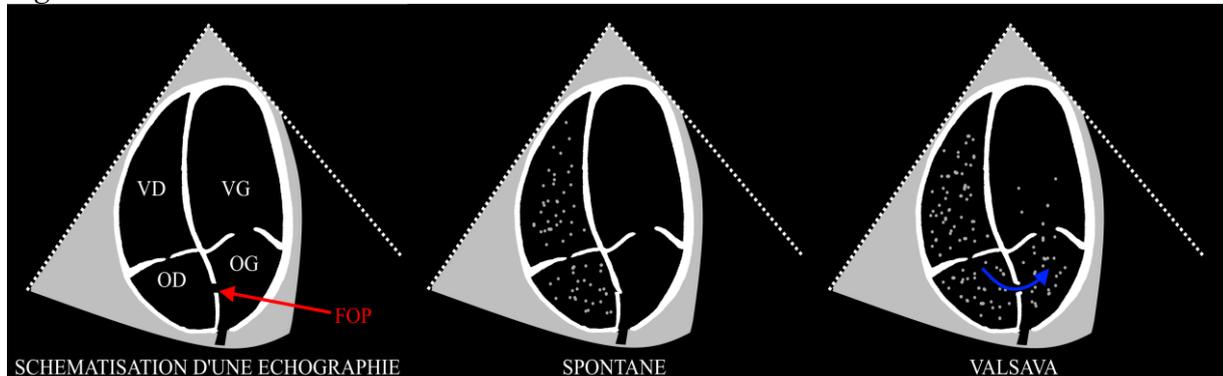
L'association FOP et ASIA, lorsqu'elle est retrouvée, est liée à une augmentation du risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral²². Le mécanisme serait la formation d'un thrombus au sein de l'ASIA, ou une potentialisation du shunt. La présence d'un shunt large, défini par le passage de plus de 20 à 30 bulles selon les études, pourrait elle aussi être associée à une augmentation du risque embolique²⁴; néanmoins cette association est potentiellement liée à l'augmentation du shunt en cas d'ASIA²⁵.

C/ Prise en charge des infarctus cérébraux liés au foramen ovale perméable.

La recherche d'un Foramen ovale perméable dans le cadre d'un bilan d'AVC se fait via une échographie de contraste, avec injection de microbulles dans la circulation veineuse. La présence d'un foramen ovale se définit alors par le passage de microbulles de l'oreillette droite à l'oreillette gauche (>3), confirmant la présence d'un shunt²⁶. Cette épreuve est sensibilisée par la manœuvre de Valsalva qui provoque une augmentation de la pression dans l'oreillette droite et donc une majoration du shunt. (*Figure 2*)

La présence d'un ASIA peut se confirmer par la visualisation d'une excursion du septum interauriculaire de plus de 10 mm vers l'oreillette droite ou l'oreillette gauche lors d'un battement cardiaque¹¹.

Figure 2



Epreuve de bulle avec passage d'une vingtaine de bulles uniquement lors de la manœuvre de Valsalva..

VD : Ventricule droit. VG : Ventricule gauche. OD Oreillette droite. OG Oreillette gauche.

La recherche peut se faire via une échographie transthoracique (ETT) ou transoesophagienne (ETO). L'ETT a le bénéfice d'être plus accessible, moins invasive que l'ETO, mais reste moins sensible²⁷ et l'appréciation du septum interauriculaire reste limitée. L'échographie transoesophagienne reste l'examen de référence et permet d'apprécier le septum interauriculaire mais peut poser des problèmes de tolérance, et peut empêcher la bonne réalisation d'une manœuvre de Valsalva, pouvant rendre l'échographie transthoracique plus sensible pour la recherche de shunt²⁸.

Le doppler transcrânien peut être une alternative dans le cadre de la recherche de shunt, mais ne permet pas de préciser la présence d'anomalies cardiaques associées dans le cadre du diagnostic différentiel^{12,29}.

Le traitement de prévention secondaire des infarctus cérébraux liés au FOP était jusque récemment un traitement médical seul par antiagrégant plaquettaire ; « standard » dans le cadre de la prévention secondaire des infarctus cérébraux⁷. Le traitement anticoagulant peut être proposé, néanmoins il n'existe à ce jour pas de preuve d'une supériorité en comparaison au traitement antiagrégant plaquettaire³⁰.

La fermeture de foramen ovale perméable par voie endovasculaire est une procédure consistant à apposer un dispositif venant occlure la communication entre les deux oreillettes

(Figure 3). Les premiers dispositifs datent des années 1990 et ont été développés par la suite³¹. Cette procédure est réalisée sous anesthésie locale ou générale. Le matériel est déposé via l'oreillette droite par voie endovasculaire, par ponction de la veine fémorale. Le geste est réalisé sous contrôle échographique (ETO) et artériographique.

Figure 3

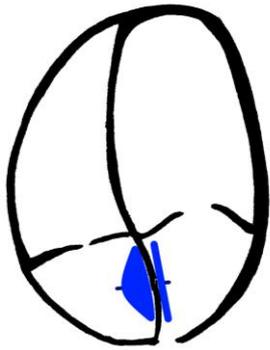


Schéma montrant une prothèse en place

La procédure s'accompagne d'une biantiagrégation plaquettaire d'une durée de trois mois (temps nécessaire à l'endothélialisation du matériel), puis d'un traitement antiagrégant plaquettaire seul (aspirine ou clopidogrel).

La place de cette procédure dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux liés à un foramen ovale perméable a été longuement débattue.

2/Synthèse des essais cliniques

Les premiers essais cliniques randomisés, dont les résultats étaient disponibles en 2012 et 2013, visant à montrer la supériorité de la procédure de fermeture de FOP en comparaison au traitement médical seul n'ont pas montré de différence significative. Il s'agit :

- De l'étude PC³², incluant les patients de moins de 60 ans ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique ou une embolie systémique et comparant l'efficacité de la procédure au traitement médical seul (antiagrégant ou AVK) sur une durée de 4 ans. Elle ne retrouvait pas de différence significative sur un score composite (infarctus cérébral, AIT, décès ou embolie systémique)

-Des premiers résultats de l'étude RESPECT³³, incluant les patients de moins de 60 ans ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique et comparant l'efficacité de la procédure au traitement médical seul (antiagrégant ou AVK) sur une durée moyenne de 2,6 ans. Elle ne retrouvait pas de différence significative sur la récurrence d'infarctus cérébral.

-De l'étude CLOSURE³⁴, incluant les patients de moins 60 ans ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique ou un AIT, comparant l'efficacité de la procédure au traitement médical seul (AVK ou antiagrégant) sur une durée de deux ans.

Dans un deuxième temps, trois nouveaux essais randomisés, achevés en 2017, ont montré une différence significative en faveur de la procédure de la fermeture percutanée de foramen ovale perméable en 2017. Ces essais différaient des premiers :

-L'étude REDUCE³⁵ comparait l'efficacité de la fermeture percutanée versus le traitement antiagrégant plaquettaire seul (l'anticoagulation curative n'était pas autorisée) sur une durée médiane de 3,6 ans. Les analyses de sous-groupes ne retrouvaient pas cette supériorité de la fermeture lorsque le shunt était inférieur à 30 microbulles.

-L'extension de l'étude RESPECT³⁶ différait de la première par un suivi plus long (6 ans environ). Là aussi, les analyses de sous-groupes retrouvaient une différence significative lorsque le shunt était important

-Enfin l'étude CLOSE³⁷ n'incluait que des patients dont l'échographie cardiaque montrait un shunt important (>30 bulles) ou un FOP associé à un ASIA.

Il en ressort qu'une sélection précise incluant caractéristiques du foramen ovale et exhaustivité du bilan paraclinique s'avère nécessaire. Les recommandations des différentes sociétés savantes^{38,39} indiquent la fermeture de FOP chez les patients de moins de 60 ans, présentant un shunt important ou un FOP associé à un ASIA, au décours d'un bilan étiologique minimal négatif.

Les critères d'éligibilité suivants restent à préciser :

-La limite d'âge, l'association entre FOP et AVC restant présente après 60 ans.

-L'intérêt de la procédure chez les patients ayant présenté un infarctus datant de plus de 6 mois ou une séquelle découverte sur l'imagerie, n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques précédemment décrits.

-L'intérêt d'une fermeture chez les patients porteurs d'un FOP non large (inférieur à 20 bulles)

mais pour lesquels l'imputabilité du FOP est fortement suspectée.

-Enfin, la supériorité de la fermeture de FOP en comparaison à une anticoagulation curative n'a pas été démontrée.

3/ Procédure de fermeture de FOP au CHU Amiens Picardie

La procédure de fermeture de FOP a débuté en décembre 2017 au CHU Amiens Picardie dans le cadre de la prévention secondaire des infarctus cryptogéniques du sujet jeune. Elle se fait au cours d'une hospitalisation programmée dans le service de cardiologie de deux à trois jours. L'évaluation de l'éligibilité à la procédure de fermeture se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire FOP (RCP FOP) qui réunit cardiologues et neurologues vasculaires. Celle-ci a lieu tous les mois.

La sélection des patients se fait actuellement selon les préconisations conjointes de la Société Française de Neurologie Vasculaire et la Société Française de Cardiologie, mises en ligne en Janvier 2019 sur le site de la SFNV³⁹.

Elles distinguent d'une part, les patients répondant aux critères stricts des essais thérapeutiques répondant aux critères suivants : Âge inférieur ou égal à 60 ans, Infarctus cérébral datant de moins de 6 mois, FOP+ASIA ou FOP large (≥ 2 mm) ou shunt important (>20 microbulles) ; Lien de causalité très probable après un bilan étiologique approprié.

D'une autre part, elles permettent d'envisager une procédure de fermeture pour les patients ne répondant pas aux critères « stricts ». Il s'agit de patients présentant les caractéristiques suivantes : Âge supérieur à 60 ans, AIT, Infarctus de plus de 6 mois ou découvert lors d'une imagerie cérébrale, Autonomie dégradée, Autre cause associée de même imputabilité Indication aux anticoagulants pour une autre cause, Grossesse en cours.

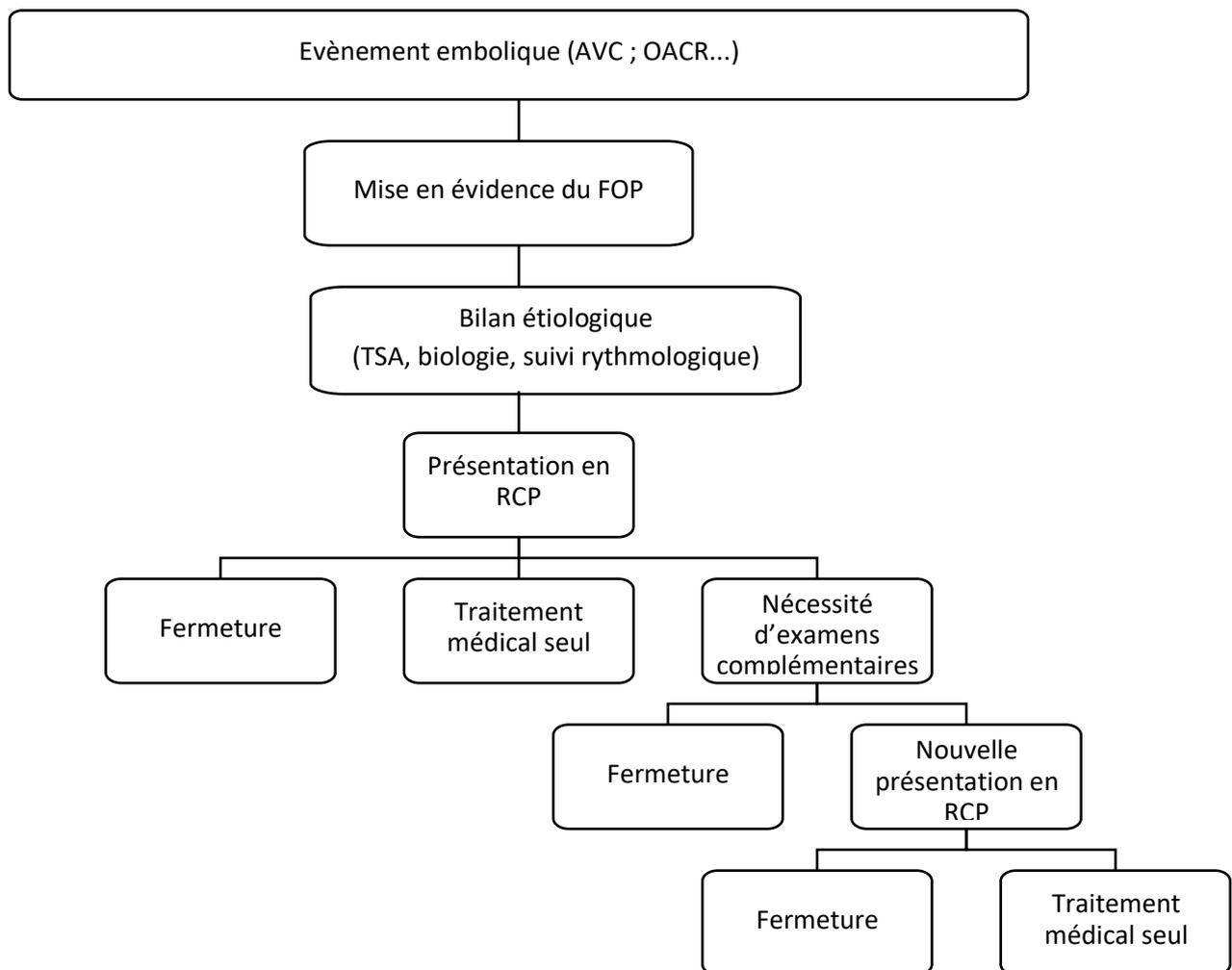
Dans ces situations le choix de fermeture est laissé à l'appréciation des praticiens composant la RCP.

L'objectif de la RCP est dans un premier temps de s'assurer de la présence d'un infarctus cérébral ou d'une OACR et de vérifier le bilan étiologique réalisé à la recherche d'une autre cause (imagerie des TSA, recherche de troubles du rythme cardiaque, bilan biologique). Dans un deuxième temps sont revues les images d'échographie afin de confirmer ou non la présence d'un FOP, sa taille et la présence d'un ASIA associé.

Il peut alors être retenu ou non l'indication à une fermeture de FOP de façon consensuelle. En cas de non-éligibilité, il peut être conseillé une prise en charge thérapeutique adaptée ou la réalisation d'examens complémentaires (dont pose de holter implantable). En cas de bilan jugé insuffisant, il peut être préconisé de réaliser des examens complémentaires en attente de fermeture, et une nouvelle discussion en RCP FOP ultérieure (Figure 4).

L'application en population de vraie vie de ces recommandations fait apparaître une grande hétérogénéité, beaucoup de patients ne répondant pas aux critères « stricts » de fermeture de FOP pour lesquels le choix de fermeture est donc apprécié au cas par cas. Par ailleurs, la prise en charge optimale des patients pour lesquels un traitement médical seul est préconisé reste à préciser. La prise en charge thérapeutique optimale reste à préciser, de même que les modalités de recherche de troubles du rythme dans cette sous-population.

Figure 4 : Illustration du mode de sélection des patients en RCP FOP au CHU d'Amiens.



L'objectif de notre étude était d'évaluer le taux d'évènements emboliques et la sécurité de la procédure de fermeture de FOP dans la population sélectionnée en RCP FOP au CHU Amiens Picardie au cours d'une étude de pratiques, et de décrire les caractéristiques et les particularités de cette population. Enfin, nous souhaitons connaître les modalités de prise en charge et le devenir des patients pour lesquels l'indication de fermeture n'a pas été retenue et leurs éventuelles implications.

II/ Matériel et méthodes

Nous avons conduit une étude rétrospective avec suivi prospectif, monocentrique, descriptive effectuée au CHU d'Amiens.

1/Population étudiée :

A/ Critères d'inclusion :

-Patients de plus de 18 ans ayant présenté un infarctus cérébral ou une occlusion de l'artère centrale de la rétine.

-Dont l'échographie cardiaque montre un foramen ovale perméable

-Et dont le dossier a été présenté en RCP-FOP au CHU d'Amiens

B/Critères d'exclusion :

-Patients ayant bénéficié d'une fermeture de FOP pour une autre indication

-Patients dont une cause évidente autre a été retrouvée à l'infarctus cérébral (infarctus lacunaire, athérome des troncs supra-aortiques entraînant une sténose supérieure à 50%, cardiopathie emboligène)

-Patients ayant présenté un accident ischémique transitoire isolé.

2/ Méthodes de recrutement :

Les patients ont été inclus à partir d'un registre ayant recensé l'ensemble des patients dont le dossier a été présenté en RCP FOP.

3/Méthode de recueil des données :

Les comptes rendus d'hospitalisation, de consultation et d'examens réalisés en rapport avec l'AVC (doppler des TSA, angioscanner, IRM, ETT et ETO) ont été récupérés via le dossier informatique lorsqu'il s'agissait d'un patient suivi au CHU.

Lorsque le bilan et le suivi étaient assurés en dehors du CHU d'Amiens, les comptes rendus d'examens et de consultation étaient récupérés via les courriers

Concernant les données d'imagerie, les images étaient systématiquement revues lorsqu'elles étaient disponibles. Dans le cas contraire, elles étaient récupérées via les comptes-rendus d'examen.

Concernant les données d'échographie transthoracique et transoesophagienne, celles-ci étaient recueillies via les comptes rendus d'examen ou les conclusions de la RCP.

4/ Critères d'évaluation

A/ Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le taux de survenue d'un évènement embolique cérébral (Accident ischémique transitoire probable ou accident ischémique cérébral constitué) dans la population pour laquelle il a été retenu l'indication d'une fermeture de foramen ovale perméable ; à compter de la première présentation en RCP-FOP.

B/Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires étaient :

-La survenue *d'un effet indésirable lié à la procédure de fermeture de FOP* : Décès lié à une cause vasculaire, Complication au point de ponction, complications liées à l'anesthésie, hémorragie liée à la procédure, hémopéricarde, troubles du rythme cardiaque.

-Un *effet indésirable était considéré comme majeur* s'il entraînait un prolongement de l'hospitalisation, entraînait le décès du patient, nécessitait un traitement chirurgical approprié, nécessitait la mise en place d'une anticoagulation curative prolongée lorsqu'il s'agissait d'un trouble du rythme cardiaque ou tout autre effet indésirable considéré comme majeur par les

investigateurs.

-Un *effet indésirable* était considéré comme mineur s'il ne répondait pas aux critères d'effet indésirable majeur

-La survenue d'un *événement embolique* (AIT probable ou AVC ischémique) à compter de la fermeture de foramen ovale perméable dans la population *pour laquelle la fermeture de FOP a été retenue* en RCP.

-La survenue *d'évènement embolique* (AIT ou AVC ischémique) dans la population pour laquelle *il n'a pas été retenu d'indication à une fermeture de FOP*, à compter de la première présentation en RCP FOP.

- Le *taux de complications hémorragiques* dans les deux populations (fermée et non fermée). Une hémorragie était considérée comme majeure si elle nécessitait une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une transfusion de concentré globulaire, une prise en charge chirurgicale ou une perte de fonction significative.

5/Données recueillies

A/ Données cliniques :

- Données démographiques : Age, Sexe
- Mode de recrutement
- Facteurs de Risque Vasculaire : HTA, Tabagisme actif ou sevré, Diabète, Dyslipidémie (LDL cholestérol supérieur à 1,6 g/L ou prise d'un traitement hypolipémiant), Obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²), Syndrome d'Apnée Obstructives du Sommeil
- Antécédent vasculaire : AIT ou AVC, Infarctus du myocarde, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, autre antécédent d'embolie artérielle
- Migraines avec aura.
- Hyperthyroïdie
- Pathologie systémique (maladie inflammatoire ou auto-immune, cancer connu)

B/ Bilan étiologique de l'évènement qualifiant :

- Date de survenue
- Score NIHSS initial
- Score de Rankin en fin d'hospitalisation

- Modalités et résultats de l'imagerie cérébrale.
- Modalité et résultats de l'imagerie des axes artériels cérébro-vasculaires, ainsi que son délai.
- Résultat du bilan biologique : standard (TP, TCA, CRP, fonction rénale, LDL cholestérol, glycémie à jeun et HbA1c), et avec recherche de Syndrome des Anti-phospholipides (SAPL) (recherche d'anticoagulant circulant, d'anticorps anti-beta2GP1, d'anticorps anticardioplipines), homocystéine, antithrombine III, protéine C et S.
- Modalités et résultats du bilan rythmologique (télémétrie, holter, R-test, holter implantable)
- Modalités de réalisation de l'échographie cardiaque : échographie transthoracique (ETT), échographie transoesophagienne (ETO).
- Présence d'un FOP, importance du shunt (<20 bulles, 20-30 bulles, >30 bulles) à l'ETO et l'ETT, la présence d'un ASIA (base > 15 mm et excursion > 10 mm) et sa taille lorsque précisée, la présence d'une valve d'Eustachi, d'une CIA, d'une dilatation de l'aorte ascendante, la présence d'une cardiopathie autre (CMD, CMH, dilatation auriculaire).
- La recherche d'une embolie paradoxale (TVP ou EP associée)

La classification ASCOD a été utilisée pour établir le degré d'imputabilité des infarctus cérébraux à une cause athéromateuse, cardioembolique, lacunaire ou dissection (*Cf Annexe 1*)

Le score RoPE a été calculé pour chaque patient (*cf Annexe 2*). Il prend en compte des caractéristiques simples et est un outil pour calculer l'imputabilité du FOP dans un infarctus cérébral.

C/ Données de suite d'hospitalisation

- Traitement médical préventif en suite d'hospitalisation : antiagrégant plaquettaire, AVK, AOD, traitement antihypertenseur, statine.
- Délai de présentation en RCP FOP
- Survenue d'un événement entre l'évènement qualifiant et la présentation en RCP

D/ Données de la RCP FOP :

- Confirmation ou non de la présence d'un FOP large, d'un ASIA associé, de la nature cryptogénique de l'infarctus.
- Décision de fermeture, refus de fermeture ou report.
- Préconisation d'explorations complémentaires (ARM, Angioscanner des TSA, bilan biologique complémentaire, complément d'échographie, R-test ou holter implantable)
- Nombre de passages en RCP FOP en cas de refus ou de report.
- Préconisations thérapeutiques le cas échéant.

E/ Données liées à la fermeture (le cas échéant)

- Refus de la procédure ou report (temps de réflexion ou tout autre motif)
- Délai de fermeture
- Type de prothèse utilisée,
- Succès de la procédure (passage de bulles peropératoire et sur les échographies de suivi)
- Complications liées à la procédure

F/ Données de suivi :

- Durée du suivi neurologique et cardiologique
- Evènements cliniques et leur nature

6/ Test statistique :

Les caractéristiques des patients des groupes fermeture et traitement médical seul ont été comparées.

Les différentes données étaient exprimées en valeur absolue pour les données catégorielles (avec les données entre parenthèses correspondant au pourcentage). Les données numériques étaient exprimées en médiane (intervalle interquartile).

Un test statistique de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables continues.

Un test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative

III- Résultats

1/ Déroulement de l'étude

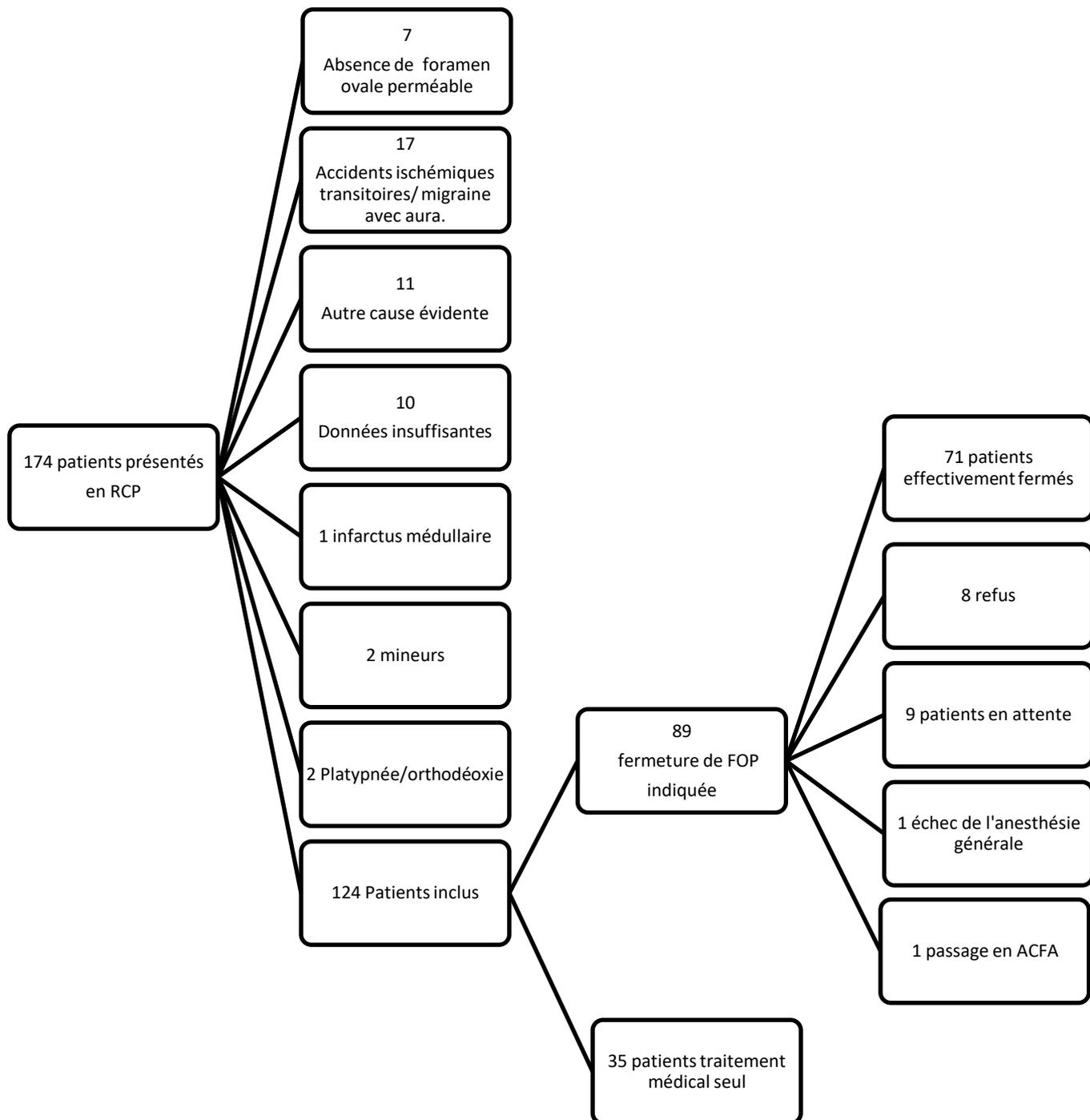
Entre décembre 2017 et mai 2020, 161 patients ont été présentés en RCP FOP. Parmi ceux-ci, 124 patients ont été inclus dans notre étude.

Le diagramme de flux est présenté dans la *figure 5*

Un patient a été initialement récusé, puis après nouvelle échographie réalisée pour autre motif, a finalement bénéficié d'une fermeture de FOP. Il a été inclus dans le groupe « fermeture »

Le suivi moyen était de 13.3 mois à compter de la RCP FOP.

Figure 5 : Diagramme de flux



2/ Données à l'inclusion

A/ Données de l'hospitalisation

Les caractéristiques de base des patients lors de l'hospitalisation pour le premier évènement qualifiant ainsi que les résultats des investigations complémentaires ayant précédé

la RCP FOP sont relatées dans le **tableau 1**.

On notait comme différences significatives à l'inclusion :

- Des patients ayant présenté un évènement qualifiant à un âge plus jeune ($p < 0,01$) dans la population fermée.
- Une proportion moins importante de patients hypertendus (OR 0.26 ; IC95% [0.10 -0.63] ; $p = 0.002$) ; diabétiques (OR 0.10 ; IC95% [0.02 -0.47] ; $p = 0.02$) ou présentant une dyslipidémie (OR 0.32 ; IC95% [0.14-0.78] $p = 0.01$) dans le groupe « fermeture ».
- Une gravité clinique plus importante : Un score NIH initial et score de Rankin de sortie d'hospitalisation plus élevé ($p = 0,04$)

Tableau 1/ données à l'inclusion

	Population totale (%) (N=124)	Fermeture (N=89)	Traitement médical seul (N=35)	OR (IC95%) ; p
Age*	47(39-53)	46 (36.5-49.5)	54(49-61)	<0.01
Sexe (Homme)	70 (56.5%)	46(51.7%)	24 (68,6%)	0.49 (0.26-1.20) 0.11
Evènement qualifiant :				
- AVC récent	117(94.4)	85 (95.5%)	32 (91.4%)	1.99 (0.42-9.4) ; 0.40
-OACR	2 (1.6%)	2 (2.2%)	0	0.51
-Manifestation transitoire et séquelle ischémique à l'imagerie.	5(4%)	2 (2.2%)	3 (8.6%)	0.14
Facteurs de risque vasculaires :				
-HTA	27(21.8%)	13(14.6%)	14(40.0%)	0.26(0.10 -0.63) ; 0.002
-Tabagisme actif	33(26.6%)	22 (24.7%)	11(31.4%)	0.72 (0.30-1.69) ; 0.50
-Diabète	9 (7.3%)	2 (2.2%)	7(20.0%)	0.10 (0.02 -0.47) ; 0.02
-Dyslipidémie	30(24.2)	16(18.0)	14(40.0%)	0.32 (0.14-0.78) ; 0.01
-SAOS	8(6.5%)	3(3.4%)	5(14.3%)	0.21 (0.05-0.93) ; 0.04
-Obésité (IMC>30)	28(23.3%)	17 (20.5%)	11(29.7%)	0.61 (0.25-1.47) ; 0.35

	Population totale (%) (N=124)	Fermeture (N=89)	Traitement médical seul (N=35)	OR (IC95%) ; <i>p</i>
Contraception oestroprogestative (si sexe féminin) N=54	11(20.4)	10(23.3%)	1(9.1%)	3.03(0.34-26.5) ; 0.43
Migraine avec aura	24 (19.4%)	18(20.2%)	6(17.1%)	1.22 (0.44-3.3) ; 0.8
Antécédent d'AVC ou AIT	19 (15.3%)	12 (13.5%)	7 (20%)	0.62 (0.22-1.72) ; 0.4
<u>Données cliniques</u>				
-NIHSS initial*	1(0-3)	1(0-2.5)	2(0.5-3.5)	0.04
-Rankin*	1(0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	0.04

*Les résultats sont exprimés en médiane (Intervalle interquartile)

B/ Bilan étiologique.

Les données relatives au bilan étiologique et les comparaisons entre les deux groupes sont relatées dans le **tableau 2**

L'échographie transthoracique a été réalisée chez 121(97.6%) patients, l'échographie transoesophagienne chez 117 (94.4%) des patients avant la discussion en RCP. La réalisation d'une recherche de FOP par épreuves de bulles a été précisée dans **le tableau 2**.

Les mesures exactes de la taille et de l'excursion de l'ASIA n'ont été réalisées que trop peu de fois lorsqu'il était présent, raison pour laquelle nous n'avons pas détaillé cette donnée. De même, la mesure directe de la taille du FOP n'a pas été réalisée.

On note comme différences significatives

-Un nombre plus important de patients avec un FOP large entraînant le passage de plus de 20 bulles (OR 4.56, IC95% [3.23-6.45] $p= 0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative sur la présence ou non d'un ASIA.

-Une leucopathie vasculaire plus fréquente ($p>0.001$) dans le groupe « traitement médical seul » ($p<0.001$)

Les patients ayant un FOP associé à un ASIA avaient toujours un shunt supérieur à 20 bulles.

Tableau 2 : Bilan étiologique

	Population totale (%) (N=124)	Fermeture (N=89)	Traitement médical seul (N=35)	OR (IC95%) ; p
<u>Localisation de l'infarctus</u>				
-Atteinte profonde élective	22 (17.7%)	15 (16.9)	7 (20%)	0.81 (0.30-2.20) 0.79
-Allure lacunaire	9 (7.3)	6 (6.7%)	3(8.6%)	0.77 (0.18-3.27) 0.71
-Atteinte de plusieurs territoires vasculaires	20 (16.1%)	13 (14.6%)	7 (20.0%)	0.68 (0.24 -1.89) 0.59
Leucopathie vasculaire Grade selon Fazekas*	27 (22.3%) 0 (0-1)	10 (11.6%) 0 (0-1)	17 (48.6%) 0 (0-2)	0.14 (0.06-0.36) <0.001 <0.001
<u>Imagerie des TSA</u>				
-EDTSA	118 (95.2%)	82(95.3%)	34 (97.1%)	Pas de comparaison statistique
-Angioscanner	52 (41.9%)	43 (48.3%)	9 (25.7%)	
-ARM	71 (57.3%)	51(57.3%)	20 (57.1%)	
-Séquence FATSAT	46 (37.4%)	37 (42%)	9 (25.7%)	
<u>Bilan rythmologique</u>				
-Télé-métrie	118 (95.2%)	84 (94 %)	34 (97.1%)	Pas de comparaison statistique
-Holter ECG	114 (91.9%)	82 (92.1%)	32 (91.4%)	
-R-test	22 (17.7%)	15 (16.9%)	7 (20.0%)	
<u>Caractéristiques du FOP :</u>				
-Recherche à l'ETT° <i>FOP visible à l'ETT(N=86)</i>	81 (65.3%) 82 (95.3%)	63(70.8%) 64 (95.5 %)	18(51.4%) 18(94.7%)	Pas de comparaison statistique
-Recherche à l'ETO° <i>FOP visible à l'ETO (N=119)</i>	117 (94.4 %) 111(93.3%)	83 (93.3%) 77(90.6%)	34(97.1%) 34(100%)	
-FOP>20 bulles	114 (91.9%)	89 (100%)	33 (94.3%)	4.56 (3.23-6.45) ; <0.0001
-ASIA	72 (58.1%)	53(60.7%)	18 (51.4%)	1.46 (0.664-3.20) ;0.42

	Population totale (%) (N=124)	Fermeture (N=89)	Traitement médical seul (N=35)	OR (IC95%) ; p
<u>Autres données échographiques</u>				
-Valvulopathie mitrale	1 (0.8%)	1 (1.3%)	0	1.00
-Valvulopathie aortique	1 (0.8%)	0	1 (2.9%)	0.28
-Dilatation de l'oreillette gauche	2 (1.6%)	2 (2.3%)	0	0.49
-Cardiomyopathie hypertrophique	1 (0.8%)	0	1 (2.9%)	0.28
-Dilatation de l'aorte ascendante	11 (9.0%)	7 (8.0%)	4 (11.4%)	0.68 (0.18-2.48) ; 0.73
-Valve d'Eustachi	8 (6.5%)	7(88.0%)	1 (2.9%)	2.94 (0.35-24) ; 0.43
-Athérome aortique	4 (3.3%)	3 (3.6%)	1 (2.7%)	1.33(0.134-13.26) ; 1.00
-Insuffisance rénale	2 (1.6%)	2 (2.2%)	0	0.51
-Hyperhomocystéinémie.	12 (10.9%)	7 (8.8%)	5 (16.7%)	0,48 (0.14-1.65) 0.30
-Hyperthyroïdie	4 (3.8%)	4 (5.5%)	0	0.68 (0.59-0.77) 0.31

§ Atteinte d'un territoire carotidien et vertébrobasilaire ou atteinte bilatérale.

£Infarctus dans un territoire profond inférieur à 15 mm en séquence FLAIR.

*Les résultats sont exprimés en médiane (Intervalle interquartile)

°Via réalisation d'une épreuve de contraste

C/ Conclusion du bilan étiologique et prise en charge initiale

Les données relatives aux diagnostics différentiels et aux traitements sont relatées dans le **tableau 3**.

Nous avons utilisé la classification ASCOD (annexe 2) pour établir un lien de causalité avec un athérome (A), une maladie de petites artères (S), une dissection (D) ou d'autres causes (O). Par définition, la présence d'une classification A1, S1, D1 ou O1 constituait un critère d'exclusion. Les détails du score RoPE sont décrits dans l'annexe 2.

Le score RoPE était significativement moins élevé dans le groupe "fermeture" en comparaison au groupe "traitement médical seul" ($p < 0.001$).

Tableau 3

	Population totale (N=124)	Fermeture (N=89)	Traitement médical seul (N=35)	OR (IC95%) ; p
<u>Score ASCOD</u>				
-A2	3 (2.4%)	1 (1.1%)	2(5.7%)	0.19 (0.02-2.14) 0.19
-A3	12 (9.7%)	5 (5.6%)	7(20%)	0.24 (0.07-0.8) ; 0.04
-S2	2 (1.6%)	0	2(5.7%)	0.08
-O2	1 (0.9%)	0	1(2.8%)	-
-O3	1 (0.9%)	0	1(2.8%)	-
-D2	1 (0.9%)	0	1(2.8%)	-
RoPE*	7 (6-8)	8(6.75-9)	6(4-7)	<0.001
Embolie veineuse concomitante	8 (6.5%)	7 (7.9%)	1(2.9%)	2.9 (0.34-24.5) 0.44
<u>Traitement médicamenteux au moment de la présentation</u>				
-Antiagrégant plaquettaire	93 (74.2%)	65 (73.2%)	28(80%)	0.99 (0.40-2.43) ; 1.00
-Anticoagulant	30 (24.2%)	24 (27%)	6 (17.1%)	1.79 (0.66 ;4.83) ; 0.35
→AOD	18 (14.5%)	14 (15.7%)	4 (11.4%)	1.45 (0.44-4.74) ; 0.78
→A/K	12 (10.4%)	10 (11.2%)	2 (5.7%)	2.1 (0.43-10.1) ; 0.51
-Statine	83 (67%)	55 (61.8%)	28(80%)	0.04 (0.16-1.02) ; 0.06
Evènement embolique avant RCP	5 (4.3%)	3(3.4%)	2(5.7%)	0.58 (0.09-3.6) ; 0.62

*Les résultats sont exprimés en médiane (Intervalle interquartile)

3/ Données de la RCP-FOP

A/ Décisions thérapeutiques et préconisations.

Les données liées à la RCP FOP et les préconisations autres que la décision de fermeture de FOP sont relatées dans le *tableau 4*.

Tableau 4

	Population totale (%) (N=124)	Fermeture (%) (N=89)	Traitement médical seul (%) (N=35)
<u>Délai de présentation en RCP en mois</u>			
Moyenne	13.6	11.8	17.4
Médiane (IQR)		3 (1-12)	15 (5-21)
<u>Nombre de présentations en RCP</u>			
1	95 (76.6%)	64 (71.9%)	31 (88.6%)
≥2	29 (23.4%)	25 (28.1%)	4 (11.4)
Proposition de modification du traitement anti thrombotique	4 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (5.7%)
<u>Indication d'explorations complémentaires</u>			
-Nouvelle échographie cardiaque	14 (11.3%)	11 (12.4%)	3(8.6%)
-Holter ECG	14 (11.3%)	11(12.4%)	3(8.6%)
-R-test	15 (12.1%)	6 (6.7%)	9 (25.7%)
-Pose de holter implantable (REVEAL)	11 (8.9%)	0	11(31.4%)
-Imagerie des TSA	10 (8.1%)	10(11.2%)	0
-Bilan biologique complémentaire	8 (6.9%)	4(5.9%)	4(11.1%)
-Angioscanner thoracique	2 (1.6%)	1(1.1%)	1 (2.8%)

B/ Conformité aux préconisations

Parmi les patients pour lesquels l'indication de fermeture a été retenue, 50 patients (56.2%) répondaient strictement aux critères des essais cliniques randomisés.

Parmi ceux qui n'étaient pas en conformité par rapport aux préconisations, les motifs sont décrits dans la **figure 6**.

-31 (34.8%) avaient un délai supérieur à 6 mois.

-2 (2.2%) patients avaient une séquelle ischémique découverte pour autre motif (AIT, migraine)

-2 patients (2.2%) avaient une autre cause potentiellement imputable (athérome significatif, image possiblement compatible avec une dissection)

Un patient avait une hémopathie associée (Leucémie lymphoïde chronique stade A).

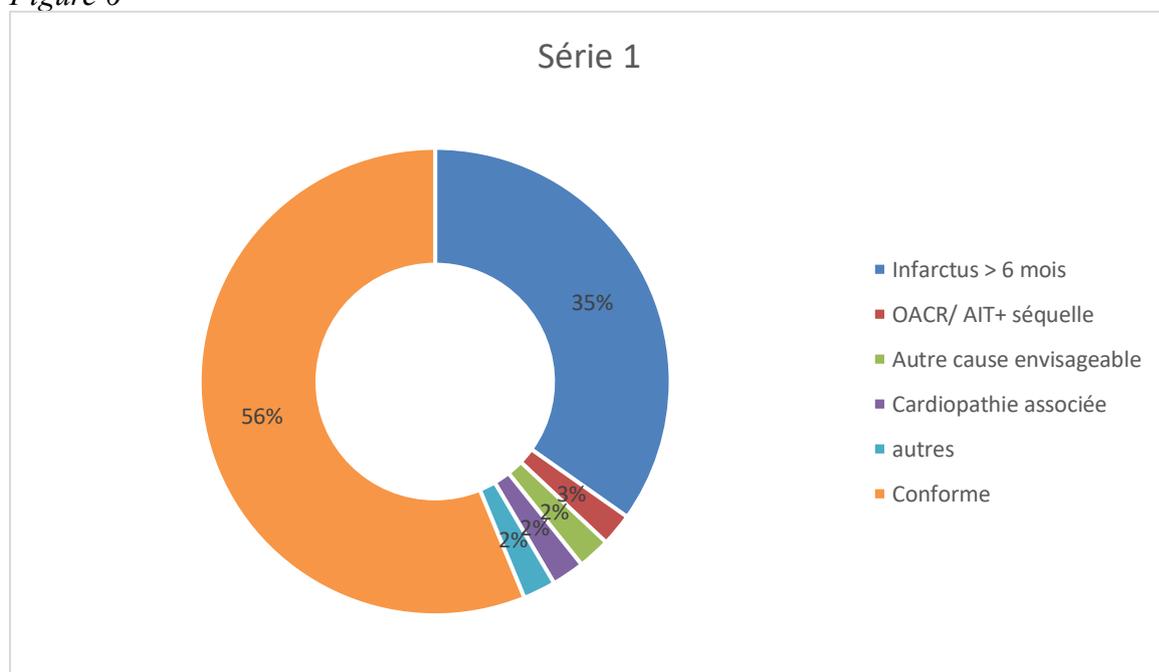
Deux patients avaient une cardiopathie significative associée (maladie d'Ebstein, infarctus du myocarde présumé embolique concomitant de l'AVC)

Un patient avait un infarctus sévère (score de Rankin >2 lors de la présentation)

Par ailleurs, tous les patients avaient un FOP supérieur à 20 bulles ou associé à un ASIA. Deux patients avaient exactement 60 ans.

Tous les patients ayant une embolie veineuse concomitante ont bénéficié d'une fermeture après 3 mois d'anticoagulation efficace. Aucun n'avait d'indication à une anticoagulation au long cours

Figure 6



4/ Evolution de la population « fermeture de foramen ovale perméable »

A/Données liées à la procédure et suivi cardiologique

Parmi les 89 patients pour lesquels l'indication à une fermeture de FOP a été retenue en RCP (**Figure 7**) :

- 71 (79.7%) patients ont bénéficié de la procédure de fermeture de FOP effective.
- 8 (8.9%) patients ont refusé la procédure de fermeture.
- 9 (10.1%) patients étaient toujours en attente de fermeture.

- Un patient a eu une anesthésie générale mais n'a pas eu de fermeture en raison d'une difficulté d'intubation. Il a donc été inclus dans le calcul d'évènements indésirables uniquement.
- Un patient n'a pas bénéficié de fermeture en raison d'une ACFA découverte à son admission.

Le délai moyen de fermeture était de 5 mois après la RCP et 15 mois après l'évènement qualifiant. Le délai de suivi moyen était de 13,4 mois après discussion en RCP, et 9 mois après fermeture effective. La médiane de suivi était de 14 mois (IQR 8-17.5).

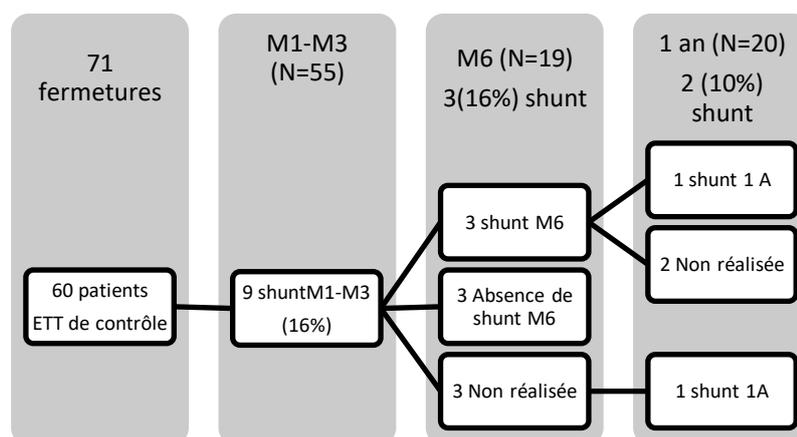
La totalité des patients avaient une prothèse en place après le geste et l'absence de shunt ou un passage minime immédiatement après le geste.

60 Patients ont bénéficié d'une échographie de contrôle avec épreuve de contraste au CHU. (Figure 4).

55 patients ont bénéficié d'une échographie de contrôle entre 1 et 3 mois. Parmi ceux-ci 16 patients ont bénéficié d'un contrôle à 6 mois, 13 à un an et 3 à 6 mois et un an.

9 patients (16%) présentaient un shunt supérieur à 10 bulles à entre 1 et 3 mois. 4 (6,7%) patients avaient un shunt persistant après 6 mois.

Figure 7



Enfin, 15 (21%) patients ont bénéficié d'un holter ECG à la recherche d'un trouble du rythme paroxystique après fermeture de FOP.

B/ Survenue d'évènements emboliques

Parmi les 89 patients du groupe "fermeture de FOP", **4 patients (4.5%, IC95% [0.2-9])** ont présenté une récurrence d'infarctus cérébral après discussion en RCP. Cela correspond à un nombre de **4.21 évènements pour 100 patients-années (IC95% [0,21-9.47])**

Parmi les 71 patients ayant bénéficié de la fermeture, **Deux patients (2.8% ; IC95% [0 - 6.7])** ont présenté un nouvel infarctus cérébral après fermeture de leur foramen ovale perméable. Cela correspond à un nombre de 2.1 évènements pour 100 patients-années (IC 95% [0-8.48])

La **première patiente** avait présenté son évènement qualifiant à l'âge de 51 ans, n'avait pas d'autre comorbidité. Elle a présenté une récurrence embolique (infarctus cérébral) sous antiagrégant plaquettaire à 8 mois de la fermeture et 14 mois de l'évènement qualifiant. L'échographie de contrôle montrait une prothèse en place sans shunt. Un REVEAL devait être posé, une anticoagulation curative a été mise en place.

La **deuxième patiente** avait présenté son évènement qualifiant à l'âge de 46 ans, n'avait pas d'autre comorbidité. Elle a présenté une récurrence embolique (infarctus cérébral) sous antiagrégant plaquettaire à 8 mois de la fermeture et 11 mois de l'évènement qualifiant. L'échographie de contrôle montrait une prothèse en place sans shunt. Une anticoagulation curative a été mise en place, un REVEAL a été posé.

Deux autres patients ont présenté un nouvel évènement après RCP, et avant la programmation de la fermeture de FOP. Il s'agissait d'une cécité monoculaire transitoire survenue à 1 mois de la discussion de fermeture et 5 mois de l'évènement qualifiant pour une patiente ; et une récurrence d'infarctus cérébral à 2 mois de la discussion en RCP et 19 mois de l'évènement qualifiant pour l'autre patient. Les deux patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif, puis d'une fermeture de FOP dans des délais rapides.

Il n'y a pas eu par ailleurs d'embolie systémique dans le suivi de ce groupe de patients.

C/Données de sécurité

Parmi les 72 patients pour qui une procédure de fermeture de FOP a été entreprise, **14 patients (19.44%, IC95% [10-,3-28.6])** ont présenté un effet indésirable parmi lesquels 5 (6.94%,

IC95% [1.1-12.8]) ont présenté un effet indésirable grave.

Parmi les effets indésirables graves on comptait :

- Un décès présumé vasculaire en rapport avec une mort subite, survenue à 8 mois de la fermeture de FOP, chez une patiente de 23 ans, n'ayant pas présenté de complications lors de la fermeture, avec un contrôle échographique à 3 mois satisfaisant. Elle n'avait pas d'antécédent cardiologique ou de maladie thromboembolique veineuse Elle était asymptomatique d'un point de vue neurologique et cardiologique à la consultation de neurologie de contrôle à 6 mois. Il n'a pas été réalisé d'autopsie.
- Un hématome rétro péritonéal ayant nécessité une transfusion de culots globulaires ; un hématome rétropubien ayant nécessité une nouvelle hospitalisation.
- Une ACFA ayant nécessité une anticoagulation curative pendant plusieurs mois
- Un syndrome de Mallory Weiss

Tableau 5

Nature de la complication	N (%)
Décès présumé vasculaire	1 (1.4%)
<u>Troubles du rythme :</u> ACFA	3 (3.9%) -Un épisode réduit par CEE en peropératoire -Une nécessitant une anticoagulation curative pour une durée de trois mois -Un épisode transitoire sur holter de suivi.
Tachycardie atriale	1(1.4%)
Complication au point de ponction	4 (5.6%) dont 2 graves
Complications liées à l'anesthésie	1 (1.4%)
Syndrome de Mallory Weiss	1 (1.4%) grave
Douleur thoracique, malaise	2 (2.8%)
Sus décalage du segment ST	1 (1.4%)

Seules les complications hémorragiques décrites ci-dessus ont été rapportées au cours du suivi. Celles-ci étant directement liées au geste, nous ne les avons pas considérées comme imputables au traitement médicamenteux antithrombotique de prévention secondaire.

5/ Evolution de la population « traitement médical seul »

A/Motifs de non-fermeture

Les motifs de non-fermeture dans le groupe « traitement médical seul » est détaillé dans la *figure 8*.

Les motifs les plus fréquents étaient

- L'absence de FOP significatif : shunt <20 bulles, absence d'ASIA associé (n=6 ; 17.1%)
- L'âge >60 ans (n= 8, 22.9%)
- L'association de plusieurs facteurs de risque vasculaires (n= 5 ; 14.3%) ;
- Une autre cause dont l'imputabilité semble plus probable (n=5) : Thrombophilie (n=3), mécanisme lacunaire (n=1), athérome carotidien (n=1)

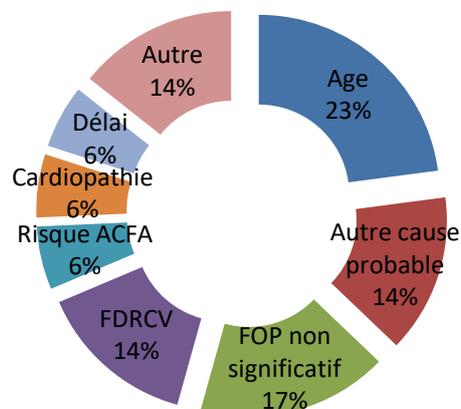
Parmi les cardiopathies associées (n=2 ; 5.7%) on notait :

- Une bicuspidie aortique associée à une CIA
- Une tétralogie de Fallot

Parmi les autres motifs, on notait une toxicomanie intraveineuse, une contre-indication psychiatrique, une contre-indication à la bi-antiagrégation, un cancer récent associé, deux accidents ischémiques jugés trop anciens, une obésité morbide compliquant le geste, une suspicion clinique d'ACFA paroxystique (n=2)

Figure 8

Motifs de non fermeture



B/ Prise en charge médicamenteuse et investigations complémentaires

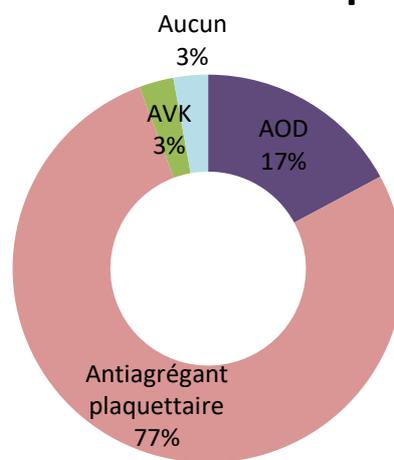
Les modalités de prise en charge médicamenteuse du groupe « traitement médical seul » sont décrites dans la **figure 9**.

Pour deux patients, il a été décidé d'une modification thérapeutique en RCP

- Un passage d'un antiagrégant à un AOD
- Un passage d'un AVK à un AOD.

Figure 9

Traitement antithrombotique post RCP

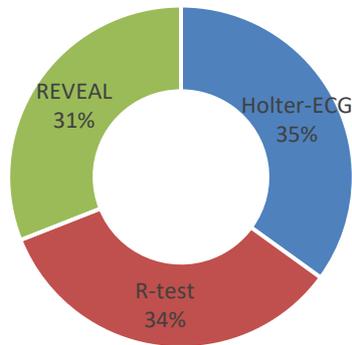


Les investigations complémentaires rythmologiques préconisées sont décrites dans la **figure 10**

Parmi les 9 (31%) patients ayant eu une indication à un holter implantable, 5 ont eu une pose effective.

Figure 10

Modalités de recherche de troubles du rythme



C/ Evolution

Dans le groupe traitement médical seul, la durée de suivi moyenne était de 13.4 mois. La durée de suivi médiane était de 15 mois (IQR 5-21).

Concernant les évènements de suivi :

- Aucun patient n'a présenté de récurrence d'évènement embolique au cours du suivi.
- Un décès a eu lieu, en rapport avec un cancer colorectal.
- Il n'y a pas eu de complication hémorragique rapportée au cours du suivi de ces patients.

Concernant le suivi rythmologique :

Il a été mis en évidence une ACFA chez 2 patients (5.9%). La mise en évidence de cette ACFA était faite sur holter ECG chez un patient, et REVEAL chez un autre patient.

IV- Discussion

1/ Résultats de l'étude

Notre étude observationnelle a permis de décrire les caractéristiques des patients porteurs d'un FOP soumis à la RCP FOP du CHU d'Amiens, de comparer les caractéristiques de ceux pour qui une fermeture de FOP était retenue avec ceux pour qui cette indication n'était pas retenue.

Le critère de jugement principal, soit le taux de récurrence embolique était de 4.5% pour un suivi moyen de 13 mois chez les 89 patients pour lesquels il a été indiqué fermeture de foramen ovale perméable, correspondant à un nombre d'évènement pour 100 patients années (PA) 4.21 (IC95% [0,21-9.47])

Les études précédemment mentionnées rapportaient un taux respectif de 0% pour l'étude CLOSE³⁷, 5.7% pour l'étude REDUCE³⁵ et 3.6% pour l'étude RESPECT³⁶ sur des populations plus importantes (N>300), et une durée de suivi plus longue (>3 ans). Ces études relataient une incidence entre 0 et 0.58 évènements pour 100 patients-année ; plus faible que celle rapportée dans notre étude bien que cette comparaison ne soit qu'indirecte, ne permettant pas de réaliser de test statistique.

Les délais de mise en place de la procédure de fermeture par rapport à l'évènement initial et la RCP, plus longs que ceux des essais cliniques randomisés (15 mois contre moins de 6 mois), ont pu être la source d'une récurrence embolique plus importante dans cette population. Deux patients ont en effet présenté un infarctus cérébral entre la RCP et la fermeture (2.8% ; IC95% [0 - 6.7]) avec un deuxième bilan étiologique ne montrant pas d'arythmie cardiaque. Nous avons aussi remarqué une incidence importante (4,5%) de patients ayant présenté plus d'un évènement embolique avant d'être présenté en RCP. Ce taux de récurrence important peut être en partie expliqué par une prévalence élevée d'ASIA dans notre population.

Raccourcir les délais implique de rechercher activement un foramen ovale perméable lors de l'hospitalisation d'un patient jeune pour lequel un FOP est suspecté. Un infarctus cérébral peu sévère, l'absence de facteur de risque vasculaire, un âge jeune ainsi que l'absence de signes de

pathologie microvasculaire cérébrale ont été dans notre étude des facteurs associés à une future fermeture de foramen ovale perméable. En pratique, Le score RoPE²³ est un outil simple pour prédire le risque de trouver une FOP chez un patient. Par ailleurs, une score RoPE élevé semble être corrélé à une bonne efficacité de la fermeture⁴⁰. Certains auteurs⁴¹ intègrent ce score ainsi que la présence d'un ASIA dans l'imputabilité du FOP à un infarctus cryptogénique.

Le score RoPE est applicable dès la réalisation de l'IRM cérébrale et peut orienter vers la réalisation rapide d'une ETT avec produit de contraste et une éventuelle ETO durant l'hospitalisation initiale, qui permettrait de réduire considérablement le délai entre AVC initial et fermeture de FOP.

Dans notre étude, deux patients ont présenté une récurrence d'infarctus cérébral après fermeture de foramen ovale perméable. Une étude dédiée à la récurrence des évènements emboliques après fermeture⁴² suggère comme cause de récurrence la persistance d'un shunt après fermeture, ainsi que la présence d'une ACFA paroxystique sur une population dont l'âge moyen était plus élevé (59 ans). Une autre⁴³ relevait une association entre la persistance d'un shunt et la récurrence d'évènements emboliques. Une autre récente étude⁴⁴, portant néanmoins sur peu de patients relevait une association à la limite de la significativité avec la présence d'une thrombophilie.

Le nouveau bilan étiologique réalisé chez nos deux patients qui n'avaient pas d'antécédent notable par ailleurs ne mettait pas en évidence de troubles du rythme, et les échographies de contrôle ne mettaient pas en évidence de shunt. Les résultats des holters implantables sont en attente.

Les données du suivi échographique dans notre population relevaient un taux de shunt persistant entre 1 et 3 mois de 16%, compatibles avec les données de la littérature⁴⁴. La persistance du shunt après 3 mois semble plus pertinente, dans la mesure où l'endothélialisation du matériel est complète. Notre étude relate un shunt persistant dans 6,7% des cas cependant seuls 29 patients dans notre étude avaient bénéficié d'échographies de suivi après 6 mois. La prise en charge de ces patients est encore mal codifiée, certains auteurs préconisant une nouvelle intervention⁴⁵.

La recherche de shunt par échographie transthoracique avec épreuve de bulles a été réalisée de manière inconstante dans notre étude (62%) ; mais a pu, pour certains patients, se montrer supérieure à l'échographie transoesophagienne avec une très bonne sensibilité dans notre

population (95%), notamment en raison d'une plus grande facilité à la réalisation d'une épreuve de Valsalva. Cela nous a conduit pour une minorité de patients jeunes, présentant une épreuve de bulles franchement positive à proposer une fermeture d'emblée, l'ETO étant réalisée lors de la procédure de fermeture. Cette prise en charge pourrait permettre par ailleurs de raccourcir les délais de fermeture.

La population fermée au dans notre étude différait de celle des essais cliniques principalement en rapport avec un délai de fermeture plus long par rapport à l'évènement initial (15 mois après évènement qualifiant en moyenne). Cela est expliqué d'une part par l'attente des résultats des essais cliniques randomisés pour certains patients qui avaient présenté un évènement qualifiant plus d'un an voire plusieurs années avec leur présentation en RCP. D'une autre part, par un délai de fermeture après RCP initialement plus long, expliqué en partie par un bilan étiologique moins standardisé lors de la mise en place de la procédure au CHU d'Amiens.

La faible durée de suivi de cette étude dans les deux groupes ne permet pas de connaître le taux de récurrence à plus long terme et donc d'extrapoler le bénéfice à long terme de la fermeture de FOP sur cette population élargie. Les résultats de l'étude RESPECT montraient un bénéfice de la fermeture devenant significatif seulement après extension du suivi sur plusieurs années, cette donnée étant en faveur de la persistance du bénéfice de la fermeture dans le temps. Cela nous a confortés dans la proposition de la procédure chez ces patients vus tardivement.

L'autre différence principale était la forte proportion de patients sous anticoagulant au moment de la présentation en RCP. Une partie était justifiée par une thrombose veineuse concomitante, une autre en lien avec la prévention secondaire des infarctus liés au FOP. Cette donnée n'a cependant pas modifié la prise en charge standardisée par double anti-agrégation plaquettaire pour une durée de 3 mois suivie d'un traitement antiagrégant seul au long cours et ne semble pas interférer avec les résultats.

Par ailleurs notre population était semblable à celle des essais cliniques en termes d'âge moyen (46 ans) ; du score RoPE (médiane 8), des facteurs de risque vasculaires. Il y avait cependant une prévalence plus importante de l'ASIA à environ 50% dans notre étude dans les deux groupes, pour une prévalence retrouvée entre 20 à 30% dans les études mentionnées précédemment.

Un patient était en flutter le jour même de son admission pour fermeture de FOP. Il s'agissait d'un patient de 60 ans présentant une obésité et un diabète, pour lequel le R-test n'avait pas mis en évidence de trouble du rythme paroxystique et répondait par ailleurs aux indications de fermeture. La mise en place d'un holter implantable préalable à la fermeture aurait pu être discutée chez ce patient plus à risque de troubles du rythme et un score RoPE bas (4)

Le taux de complications graves liées à la procédure de fermeture de FOP a été de 6.9%, soit comparable aux essais cliniques randomisés (5.9% ; 3.9% et 4.2% respectivement pour les études CLOSE, REDUCE et RESPECT). Il en est de même pour les troubles du rythme supraventriculaires avec un nombre d'ACFA de novo comparable à 3,9% (contre 4.6% ; 6.6% et 0.6% respectivement). Les complications au point de ponction et l'ACFA ont été les effets indésirables les plus fréquents, de manière attendue. Il est à noter que la moitié des patients fermés ont bénéficié d'un holter ECG de 24h00 de suivi dans notre étude, pouvant sous-estimer la fréquence des troubles du rythme paroxystiques

En excluant les complications liées à la procédure, il n'y a pas eu de complication hémorragique rapportée durant le suivi de notre population dans les deux groupes. Le taux de complications hémorragiques mineures a cependant pu être sous-estimé par un recueil en consultation de neurologie ou cardiologie, où il n'y a pas forcément eu de recherche systématique d'évènements hémorragiques à l'interrogatoire.

En revanche est survenu un décès que nous avons considéré comme présumé vasculaire à 8 mois de la fermeture, conformément aux critères de l'étude CLOSE (« décès survenant en moins de 24H de façon inattendue chez un sujet en bonne santé et dont la condition était stable ou s'améliorait ») ; En l'absence d'autopsie, il est impossible de connaître précisément la cause du décès. La patiente n'avait pas de comorbidités, d'antécédent de maladie thromboembolique veineuse et n'avait pas présenté de complications lors de la fermeture de FOP.

Aucun décès de cette nature n'est survenu dans la population fermée des essais cliniques cités précédemment.

Les patients porteurs d'un FOP ayant bénéficié d'un traitement médical seul ont constitué une population hétérogène incluant principalement FOP peu larges, âge plus important et caractéristiques présument d'une autre étiologie (dont principalement la présence de nombreux facteurs de risque vasculaires). Il n'y a pas eu d'évènement embolique dans le suivi de cette population. Cela peut s'expliquer principalement par le faible nombre de patients, mais pourrait

suggérer une efficacité du traitement de prévention secondaire « classique » de prévention des facteurs de risque vasculaires et du traitement anti thrombotique.

Deux patients de la population « traitement médical seul » ont présenté des troubles du rythme supraventriculaires au cours du suivi ; révélés par un holter ainsi qu'un holter implantable proposés après RCP. Deux autres holters implantables n'ont pas montré de troubles du rythme, et 5 holters étaient encore en cours. La mise en évidence de troubles paroxystiques chez ces patients permettrait de nous conforter dans une proposition plus systématique de ces dispositifs.

2/ Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est celle d'un manque de puissance d'une part en raison du faible recrutement, d'une autre part en raison d'une courte durée de suivi moyen en comparaison aux études princeps.

Une autre limite est en rapport avec l'évolution des pratiques durant les deux années de la RCP FOP. D'une part, l'évolution des critères d'inclusion menant à une sélection de patients hétérogènes ; les premiers patients ayant été sélectionnés sur les critères de l'étude CLOSE plus restrictifs sur la taille du FOP. D'une autre part, les modalités de suivi et les investigations complémentaires n'ont été standardisées que dans un deuxième temps. Enfin, le traitement anticoagulant curatif a été proposé de manière plus fréquente en attente de fermeture à partir de 2019.

Il en résulte une prise en charge globalement hétérogène rendant plus difficile l'interprétation des résultats.

3/ Perspectives

Les essais cliniques randomisés et leurs méta-analyses ont permis de valider la procédure de fermeture de FOP, et proposer cette prise en charge à des patients jeunes, basée sur les caractéristiques du FOP et la négativité d'un bilan paraclinique variable. Des études de vraie vie avec un suivi prolongé permettront a posteriori d'affiner le processus de sélection

des patients ainsi que le suivi, d'une part en identifiant les causes de récurrence embolique.

La fermeture du FOP chez les patients répondant aux critères de l'étude CLOSE est bien établie. Cependant, les essais cliniques randomisés dédiés³⁷, les sous-groupes d'essais cliniques dédiés aux infarctus cryptogéniques⁴⁶ ainsi que les méta-analyses les plus récentes³⁰ n'ont pas eu la puissance nécessaire pour conclure à une éventuelle supériorité du traitement anticoagulant. Le faible taux de survenue d'évènement hémorragique sous anticoagulants dans notre étude est compatible avec des données de la littérature suggérant un risque hémorragique faible chez les patients présentant un infarctus cryptogénique⁴⁷. Néanmoins d'autres études⁴⁸ pourraient suggérer le contraire. Là encore, le nombre non négligeable de récurrence embolique dans les mois suivant l'évènement qualifiant dans notre étude pourrait constituer un argument supplémentaire pour donner une place au traitement anticoagulant.

Un autre axe nécessitant des investigations complémentaires est celui de la recherche de troubles du rythme paroxystiques chez les patients ne relevant pas d'une fermeture. La mise en évidence d'ACFA chez deux patients (6%) reste faible en comparaison avec d'autres études avec monitoring systématique^{19,20}; cependant nous avons eu tendance à proposer une recherche active par holter implantable plus fréquemment dans l'évolution de la RCP.

Par choix, il a été décidé de ne pas proposer la procédure de fermeture de FOP aux patients ayant présenté des accidents ischémiques transitoires, en s'appuyant sur le faible niveau de preuve issu des études randomisées. L'absence de certitude diagnostique a en effet constitué un frein à la proposition de fermeture chez ces patients, d'autant plus à risque de « stroke-like » de par leur âge. La nécessité d'une validation par au moins deux neurologues de manière indépendante pourrait être intéressante dans nos pratiques futures. On connaît en effet la faible reproductibilité inter observateurs du diagnostic de l'AIT⁴⁹. D'autre part, il faudra insister sur la qualité de la prise en charge précoce médicale et diagnostique initiale (en particulier imagerie précoce du parenchyme et des vaisseaux) qui doit être impérativement faite en Unité Neuro Vasculaire ou dirigée par une équipe dédiée. Dans le cas de l'AIT, le délai de présentation en RCP est un écueil qu'il faudra éviter du fait d'un risque de biais de mémorisation.

Enfin, la poursuite des études de vraie vie permettra de préciser la question de la fermeture chez les patients ayant un âge supérieur à 60 ans, que nous avons exclus des critères de fermeture.

L'extension des critères d'âge s'accompagne d'un risque plus important de sélection de patients ayant des troubles du rythme supraventriculaires méconnus et doit d'accompagner d'une discussion plus rigoureuse au cas par cas. Certaines recommandations³⁸ proposent une fermeture chez certains de ces patients ciblés au terme de 6 mois d'enregistrement via holter implantable. La proposition du geste à ces patients est un objectif vers lequel nous tendons, en collaboration avec l'équipe de cardiologie.

4/Conclusion :

Dans les conditions de vie réelle, les infarctus cérébraux cryptogéniques associés à un foramen ovale perméable impliquent une population hétérogène pour laquelle l'application des critères de fermeture peut s'avérer complexe. C'est toute la place d'une RCP pluridisciplinaire. L'allongement des délais de fermeture a pu être à l'origine d'une augmentation du risque embolique avant la procédure, cependant il est avant tout nécessaire de s'assurer de l'imputabilité du FOP via un bilan paraclinique conséquent, qui doit être fait rapidement et standardisé. Nous avons été amenés à placer plus systématiquement les patients sous anticoagulants avant la fermeture programmée. Les questions de la limite d'âge, de la fermeture dans le cadre d'AIT et les modalités de prise en charge des patients non fermés nécessitent d'autres études sur une plus grande population et une durée plus longue ; et nos pratiques sont susceptibles d'évoluer vers une plus grande ouverture sur ces populations.

L'analyse de registre permet de s'interroger sur ses pratiques et peut les faire évoluer, elle doit se poursuivre sur une durée prolongée. Elle peut permettre également de repérer un événement inattendu, comme dans notre registre un décès présumé vasculaire, qui impose l'analyse de sa cause.

L'ensemble de la communauté neurologique et cardiologique s'accorde sur la nécessité de poursuivre des études randomisées pour répondre à ces questions. Les collaborations établies entre nos deux spécialités seront poursuivies et enrichies par ces échanges et ces travaux communs.

Annexes

Annexe 1 : Score ASCOD

A: Causality grades for atherothrombosis	
A1 (potentially causal)	Atherothrombotic stroke defined as: (1) ipsilateral atherosclerotic stenosis between 50 and 99% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; <i>or</i> (2) ipsilateral atherosclerotic stenosis <50% in an intra- or extracranial artery with an endoluminal thrombus supplying the ischemic field; <i>or</i> (3) mobile thrombus in the aortic arch; <i>or</i> (4) ipsilateral arterial occlusion in an intra- or extracranial artery with evidence of underlying atherosclerotic plaque supplying the ischemic field
A2 (causal link is uncertain)	(1) ipsilateral atherosclerotic stenosis 30–50% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; <i>or</i> (2) aortic plaque ≥4 mm without mobile lesion
A3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	(1) plaque (stenosis <30%) in an intra- or extracranial artery, ipsilateral to the infarct area; (2) aortic plaque <4 mm without mobile thrombus; (3) stenosis (any degree) or occlusion in a cerebral artery not supplying the infarct area (e.g. contralateral side or opposite circulation); (4) history of myocardial infarction, coronary revascularization or peripheral arterial disease; (5) ipsi- or bilateral atherosclerotic stenosis 50–99% with bihemispheric MR-DWI lesion
A0 (atherosclerosis not detected)	Ruling out atherosclerosis: (1) extracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-Duplex, CTA, MRA, XRA, or autopsy; (2) intracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-TCD, MRA, CTA, XRA, or autopsy; (3) aortic arch atheroma: TEE with specific assessment of the aortic arch (when the probe is pulled back at the end of the cardiac examination, turn the probe counter clockwise and take time to watch the aortic arch) or specific aortic arch assessment with CTA
A9 (incomplete workup)	US-Duplex, US-TCD or CTA, or MRA, or XRA or autopsy not performed. [A minimum workup is extra- and intracranial assessment of cerebral arteries – maximum workup also includes transesophageal assessment of the aortic arch (or a default CTA of the aortic arch)]
S: Causality grades for small-vessel disease	
S1 (potentially causal)	Combination of: (1) lacunar infarction: small deep infarct <15 mm (in perforator branch territory) on MRI-DWI (or a default CT) in an area corresponding to the symptoms and at least one of the three following criteria: (2) one or several small deep older infarct(s) of lacunar type in other territories, <i>and/or</i> (3) severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis, or microbleeds, or severe dilatation of perivascular spaces ('état criblé'); (4) repeated, recent (<1 month), TIAs attributable to the same territory as the index infarct
S2 (causal link is uncertain)	(1) only one, recent, lacunar infarction and no other abnormality on MRI (or CT) <i>or</i> (2) clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke, without ischemic lesion in the appropriate area seen on MRI or CT (main clinical syndrome suggesting a deep branch artery – lacunar – stroke: pure hemiparesis, pure hemisensory loss, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, unilateral sensorimotor deficit, others: hemichorea, hemiballism, pure dysarthria, etc.)
S3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	Severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis visible on MRI and/or CT scan, and/or microbleeds visible on T2*-weighted MRI, and/or severe dilatation of perivascular spaces (visible on T2-weighted MRI), and/or one or several old, small deep infarcts of lacunar type
S0 (small-vessel disease not detected)	Ruling out small-vessel disease stroke: negative MRI (T2, FLAIR, GRE, DWI) and no appropriate clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke
S9 (incomplete workup)	MRI (or CT) not performed

C: Causality grades for cardiac pathology

C1 (potentially causal)	Cardiogenic stroke defined as acute, or recent and older bihemispheric or supra- and infratentorial territorial or cortical ischemic lesions and signs of systemic embolism with detection of at least one of the following potential causes: (1) mitral stenosis (surface <1.5 cm ²); (2) mechanical valve; (3) myocardial infarction within 4 weeks preceding the cerebral infarction; (4) mural thrombus in the left cavities; (5) aneurysm of the left ventricle; (6) history or presence of documented atrial fibrillation – whether paroxysmal (>60 s), persistent or permanent – or flutter, with or without left atrial thrombus or spontaneous echo; (7) atrial disease (tachycardia-bradycardia syndrome); (8) dilated or hypertrophic cardiomyopathies; (9) left ventricle ejection fraction <35%; (10) endocarditis; (11) intracardiac mass; (12) PFO <i>and</i> thrombus in situ; (13) PFO <i>and</i> concomitant pulmonary embolism or proximal DVT preceding the index cerebral infarction; (14) aforementioned cardiac pathologies (C1) with single or without obvious cerebral ischemic lesion
C2 (causal link is uncertain)	Regardless of stroke pattern: (1) PFO + atrial septal aneurysm; (2) PFO and pulmonary embolism or proximal DTV concomitant but NOT preceding the index cerebral infarction; (3) intracardiac spontaneous echo-contrast; (4) apical akinesia of the left ventricle and decreased ejection fraction (but >35%); (5) history of myocardial infarction or palpitation and multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation); (6) no direct cardiac source identified, but multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation) and/or evidence of systemic emboli: renal or splenic or mesenteric infarction (on CT, MRI or autopsy) or embolism in peripheral artery supplying arm or leg
C3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	One of the following abnormalities present in isolation: PFO, ASA, strands, mitral annulus calcification, calcification aortic valve, nonapical akinesia of the left ventricle, transient atrial fibrillation <60 s, atrial hyperexcitability
C0 (cardiac pathology not detected or not suspected)	Ruling out a cardiac source of embolism: minimum is negative ECG and examination by a cardiologist; maximum is negative ECG/telemetry/24-hour Holter ECG/long-term ECG recording (implantable device, transtelephonic ECG, loop recorder) and negative TEE for atrium, valves and septal abnormalities, negative TTE for PFO and assessment of left ventricle, negative cardiac CT/MRI, negative abdominal CT/MRI (search for old or simultaneous subdiaphragmatic visceral infarction)
C9 (incomplete workup)	Minimum is ECG and examination by a trained cardiologist in the absence of cardiac imaging

O: Causality grades for other causes

O1 (potentially causal)	(1) dolichoectasia with complicated aneurysm; (2) polycythemia vera or thrombocytopenia >800,000/mm ³ ; (3) systemic lupus; (4) disseminated intravascular coagulation; (5) antiphospholipid antibody syndrome (including >100 GPL units or lupus anticoagulant); (6) Fabry's disease; (7) coexisting meningitis; (8) sickle cell disease; (9) ruptured intracranial aneurysm with or without vasospasm of the artery supplying the infarcted area; (10) severe hyperhomocysteinemia; (11) Horton's disease; (12) other cerebral inflammatory or infectious angiitis; (13) moyamoya disease, etc....
O2 (causal link is uncertain)	(1) saccular aneurysm (with a suspicion of embolism from it) (2) coincidental migraine attack with neurological deficit lasting >60 min in patients with history of migraine aura
O3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) arteriovenous malformation; (2) thrombocytopenia <800,000/mm ³ ; (3) antiphospholipid antibody <100 GPL units; (4) homocysteinemia <40 μmol/l; (5) malignoma with associated hypercoagulation (high D-dimer levels), deep vein thrombosis or pulmonary embolism and/or recent chemotherapy
O0 (no other cause detected)	Ruling out other causes: negative: cerebrospinal fluid, complete hemostasis, cerebral arterial imaging, family history of inherited disease, inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), hematologic tests (platelet, leucocytes, and eosinophilic counts, hematocrit), specific tests according to the suspected disease (e.g. genetic test, retinal angiography for Susac syndrome)
O9 (incomplete workup)	Unable to reasonably exclude other causes based on best available diagnostic tests and stroke-specific history

O2 (causal link is uncertain)	(1) saccular aneurysm (with a suspicion of embolism from it) (2) coincidental migraine attack with neurological deficit lasting >60 min in patients with history of migraine aura
O3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) arteriovenous malformation; (2) thrombocytosis <800,000/mm ³ ; (3) antiphospholipid antibody <100 GPL units; (4) homocysteinemia <40 μmol/l; (5) malignoma with associated hypercoagulation (high D-dimer levels), deep vein thrombosis or pulmonary embolism and/or recent chemotherapy
O0 (no other cause detected)	Ruling out other causes: negative: cerebrospinal fluid, complete hemostasis, cerebral arterial imaging, family history of inherited disease, inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), hematologic tests (platelet, leucocytes, and eosinophilic counts, hematocrit), specific tests according to the suspected disease (e.g. genetic test, retinal angiography for Susac syndrome)
O9 (incomplete workup)	Unable to reasonably exclude other causes based on best available diagnostic tests and stroke-specific history
D: Causality grades for dissection	
D1 (potentially causal)	(1) arterial dissection by direct demonstration (evidence of mural hematoma: hypersignal on FAT-saturated MRI or at autopsy or on TOF-MRA or CT on axial sections showing both enlargement of the arterial wall by the hematoma with narrowing of the lumen or on echography showing an hypoechoic arterial wall with narrowing of the lumen and sudden enlargement of the carotid or vertebral (V2) artery diameter; (2) arterial dissection by indirect demonstration or by less sensitive or less specific diagnostic test (only long arterial stenosis beyond the carotid bifurcation or in V2, V3 or V4 without demonstration of arterial wall hematoma: on X-ray angiography, and/or echography and/or CTA and/or MRA) or unequivocal US with recanalization during follow-up
D2 (causal link is uncertain)	(1) arterial dissection by weak evidence (suggestive clinical history, e.g., painful Horner's syndrome or past history of arterial dissection); (2) imaging evidence of fibromuscular dysplasia of a cerebral artery supplying the ischemic field
D3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) kinking or dolichoectasia without complicated aneurysm or plicature; (2) fibromuscular dysplasia on arteries not supplying the ischemic field
D0 (no dissection detected or suspected)	Ruling out dissection: negative FAT-saturated MRI of suspected artery or good quality, normal X-ray angiography (too early FAT-saturated MRI performed within 3 days of symptom onset can be falsely negative and then should be repeated). If there is no clinical suspicion of dissection, the patient can be classified D0 provided good-quality extra- or intracranial cerebral artery and cardiac evaluations have been performed
D9 (incomplete workup)	In patients aged less than 60 years and with no evidence of A1, A2, S1, C1, or O1 category: no FAT-saturated MRI performed on the extra- or intracranial artery supplying the ischemic field or no X-ray angiography performed (all performed within 15 days of symptom onset)

Annexe 2 : Score RoPE

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

Bibliographie

1. Homma, S. *et al.* Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 15086 (2016).
2. Hagen, P. T., Scholz, D. G. & Edwards, W. D. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clinic Proceedings* **59**, 17–20 (1984).
3. Mügge, A. *et al.* Atrial Septal Aneurysm in Adult Patients. *Circulation* **91**, 2785–2792 (1995).
4. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* **379**, 2429–2437 (2018).
5. Hathidara, M. Y., Saini, V. & Malik, A. M. Stroke in the Young: a Global Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports* **19**, 91 (2019).
6. Larrue, V. *et al.* Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* **76**, 1983–1988 (2011).
7. Kernan Walter N. *et al.* Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* **45**, 2160–2236 (2014).
8. McMahon, N. E. *et al.* Etiologic Workup in Cases of Cryptogenic Stroke. *Stroke* **51**, 1419–1427 (2020).
9. Hart, R. G. *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* **13**, 429–438 (2014).
10. Lechat, Ph. *et al.* Prevalence of Patent Foramen Ovale in Patients with Stroke. *New England Journal of Medicine* **318**, 1148–1152 (1988).
11. Cabanes, L. *et al.* Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* **24**, 1865–1873 (1993).
12. Mazzucco, S., Li, L., Binney, L. & Rothwell, P. M. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *The Lancet Neurology* **17**, 609–617 (2018).
13. Handke, M. & Hetzel, A. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *n engl j med* **7** (2007).

14. Mattioli, A. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *European Heart Journal* **22**, 261–268 (2001).
15. Ieva, R. *et al.* Pulmonary Embolism and Thrombus in Transit Through Patent Foramen Ovale. *Annals of Vascular Surgery* **63**, 457.e19-457.e21 (2020).
16. Ng, P. Y. *et al.* Association of Preoperatively Diagnosed Patent Foramen Ovale With Perioperative Ischemic Stroke. *JAMA* **319**, 452–462 (2018).
17. Lamy, C. *et al.* Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale: The PFO-ASA Study. *Stroke* **33**, 706–711 (2002).
18. Cramer, S. C. *et al.* Increased Pelvic Vein Thrombi in Cryptogenic Stroke: Results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke* **35**, 46–50 (2004).
19. Sanna, T. *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **370**, 2478–2486 (2014).
20. Gladstone, D. J. *et al.* Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine* **370**, 2467–2477 (2014).
21. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* **27**, 949–953 (2006).
22. Jean-Louis, M. *et al.* Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *The New England Journal of Medicine* **7** (2001).
23. Kent, D. M. *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* **81**, 619–625 (2013).
24. Homma, S. *et al.* Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* **25**, 582–586 (1994).
25. Turc, G. *et al.* Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology* **75**, 2312–2320 (2020).
26. Rana, B. S., Thomas, M. R., Calvert, P. A., Monaghan, M. J. & Hildick-Smith, D. Echocardiographic Evaluation of Patent Foramen Ovale Prior to Device Closure. *JACC: Cardiovascular Imaging* **3**, 749–760 (2010).
27. Thanigaraj, S., Valika, A., Zajarias, A., Lasala, J. M. & Perez, J. E. Comparison of Transthoracic Versus Transesophageal Echocardiography for Detection of Right-to-Left

- Atrial Shunting Using Agitated Saline Contrast. *The American Journal of Cardiology* **96**, 1007–1010 (2005).
28. Li, Y., Ya-nan, Z. & Li-qun, W. Which Technique Is Better for Detection of Right-to-Left Shunt in Patients with Patent Foramen Ovale: Comparing Contrast Transthoracic Echocardiography with Contrast Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography* **31**, 1050–1055 (2014).
 29. Katsanos, A. H. *et al.* Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Annals of Neurology* **79**, 625–635 (2016).
 30. Sagris, D. *et al.* Antithrombotic Treatment in Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* **50**, 3135–3140 (2019).
 31. Bridges, N. D. *et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* **86**, 1902–1908 (1992).
 32. Meier, B. *et al.* Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* **368**, 1083–1091 (2013).
 33. Carroll, J. D. *et al.* Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* **368**, 1092–1100 (2013).
 34. Furlan, A. J. *et al.* Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* **366**, 991–999 (2012).
 35. Søndergaard, L. *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* **377**, 1033–1042 (2017).
 36. Saver, J. L. *et al.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* **377**, 1022–1032 (2017).
 37. Mas, J.-L. *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* **377**, 1011–1021 (2017).
 38. Messé, S. R. *et al.* Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **94**, 876–885 (2020).
 39. Infarctus cérébral et Foramen Ovale Perméable- Préconisations de la Société Française de Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie.pdf.

40. Kent, D. M. *et al.* Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)—Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke* **51**, 3119–3123 (2020).
41. Elgendy, A. Y. *et al.* Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale–Associated Stroke. *JAMA Neurol* **77**, 878 (2020).
42. Karagianni, A. *et al.* Recurrent cerebrovascular events in patients after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* **29**, 104860 (2020).
43. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence. *Annals of Internal Medicine* **172**, 717–725 (2020).
44. Wintzer-Wehekind, J. *et al.* Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Journal of the American College of Cardiology* **73**, 278–287 (2019).
45. Shah, A. H. *et al.* Incidence and Outcomes of Positive Bubble Contrast Study Results After Transcatheter Closure of a Patent Foramen Ovale. *JACC: Cardiovascular Interventions* **11**, 1095–1104 (2018).
46. Kasner, S. E. *et al.* Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *The Lancet Neurology* **17**, 1053–1060 (2018).
47. Diener, H.-C. *et al.* Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine* **380**, 1906–1917 (2019).
48. Hart, R. G. *et al.* Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine* **378**, 2191–2201 (2018).
49. Castle, J. *et al.* Agreement Regarding Diagnosis of Transient Ischemic Attack Fairly Low Among Stroke-Trained Neurologists. *Stroke* **41**, 1367–1370 (2010).

Résumé

Expérience de la RCP FOP au CHU-Amiens Picardie

Introduction : Le foramen ovale perméable est associé aux infarctus cérébraux cryptogéniques. Il existe un bénéfice démontré à sa fermeture sous réserve d'une sélection précise de patients guidée par des préconisations nationales. Celle-ci se fait au CHU d'Amiens via la RCP-FOP. L'objectif de notre étude était de décrire la prise en charge des patients présentés en RCP au CHU d'Amiens, évaluer la sécurité de la procédure et le taux d'évènements emboliques dans cette population.

Matériel et méthodes : Nous avons effectué un recueil rétrospectif entre décembre 2017 et mars 2020 des patients présentés en RCP. Les caractéristiques des groupes « fermeture » et « traitement médical seul » ont été comparées ; les modalités de prise en charge diagnostiques et thérapeutique ont été recueillies. Les évènements emboliques et les données de sécurité liées à la procédure ont été évalués.

Résultats : 89 patients ont constitué le groupe « fermeture » et 35 le groupe « traitement médical seul ». 71 ont été fermés avec un délai moyen de 15 mois. 4 patients (4.5%) du groupe « fermeture » ont présenté un infarctus cérébral, 5 patients fermés (6.9%) ont présenté une complication grave liée à la procédure dont 1 décès présumé vasculaire. Aucun patient du groupe « traitement médical seul » n'a présenté de récurrence embolique.

Discussion L'allongement des délais de fermeture pourrait s'accompagner d'une augmentation du risque embolique. Une proposition plus large du holter implantable semble nécessaire.

Conclusion Les études de pratiques sont nécessaires pour évaluer l'application en vraie vie des essais cliniques et faire évoluer nos prises en charge.

Mots clé : Foramen ovale perméable, accident vasculaire cérébral, dispositif d'occlusion septale, fibrillation atriale, communication interdisciplinaire.

Expérience de la RCP FOP au CHU Amiens-Picardie

Introduction : Le foramen ovale perméable est associé aux infarctus cérébraux cryptogéniques. Il existe un bénéfice démontré à sa fermeture sous réserve d'une sélection précise de patients guidée par des préconisations nationales. Celle-ci se fait au CHU d'Amiens via la RCP-FOP. L'objectif de notre étude était de décrire la prise en charge des patients présentés en RCP au CHU d'Amiens, évaluer la sécurité de la procédure et le taux d'évènements emboliques dans cette population.

Matériel et méthodes : Nous avons effectué un recueil rétrospectif entre décembre 2017 et mars 2020 des patients présentés en RCP. Les caractéristiques des groupes « fermeture » et « traitement médical seul » ont été comparées ; les modalités de prise en charge diagnostiques et thérapeutique ont été recueillies. Les évènements emboliques et les données de sécurité liées à la procédure ont été évalués.

Résultats : 89 patients ont constitué le groupe « fermeture » et 35 le groupe « traitement médical seul ». 71 ont été fermés avec un délai moyen de 15 mois. 4 patients (4.5%) du groupe « fermeture » ont présenté un infarctus cérébral, 5 patients fermés (6.9%) ont présenté une complication grave liée à la procédure dont 1 décès présumé vasculaire. Aucun patient du groupe « traitement médical seul » n'a présenté de récurrence embolique.

Discussion L'allongement des délais de fermeture pourrait s'accompagner d'une augmentation du risque embolique. Une proposition plus large du holter implantable semble nécessaire.

Conclusion Les études de pratiques sont nécessaires pour évaluer l'application en vraie vie des essais cliniques et faire évoluer nos prises en charge.

Mots clé : Foramen ovale perméable, accident vasculaire cérébral, dispositif d'occlusion septale, fibrillation atriale, communication interdisciplinaire.

Experience of PFO closure multidisciplinary approach in Amiens Picardie general hospital

Introduction: Patent Foramen Ovale (PFO) is associated with cryptogenic stroke. Recent randomized clinical trials have shown that PFO closure is beneficial for some carefully selected patients. This selection is done with a multidisciplinary approach with guidance of national guidelines. The objective of this study is to describe the selection of patients in Amiens general hospital, the security of the procedure, and the rate of ischemic events in this population.

Methods: We conducted a retrospective monocentric study, reviewing cases presented between December 2016 and May 2020. We compared characteristics of « closure » and « medical treatment » groups. We reviewed decisions including medical treatment and paraclinical investigations as well as the rate of embolic and adverse events in both groups.

Results: There were 89 patients in « closure » group and 35 in « medical treatment » group. 71 patients went through the procedure with a mean range of 15 month after stroke. In the « closure » group 4 (4,5%) strokes occurred and 5 (6.9%) serious adverse events occurred including a presumed vascular death. No embolic event occurred in « medical treatment » group.

Discussion. A longer delay between initial stroke and PFO closure might be the source of an increased rate of ischemic events. A systematic proposition of implantable Holter may be necessary for ambiguous cases.

Conclusion: Real life studies are necessary for a proper application of randomized clinical trials; and evolution of our medical care.

Keywords : Patent foramen ovale, stroke, septal occlusion device, atrial fibrillation, interdisciplinary communication.