

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 127

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Par

Thibaut MANIGOLD

Né le 12 juin 1979 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2007

Foramen ovale perméable et AVC cryptogénique du sujet
jeune : évaluation à long terme d'une cohorte nantaise de 50
patients traités par fermeture endovasculaire.

Président : Monsieur le Professeur Dominique CROCHET
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Patrice GUERIN

Table des matières

I Introduction	4
II Foramen ovale perméable	5
1. Définition	5
2. Embryologie et anatomie de la cloison inter-auriculaire	5
3. Mécanisme pathogénique	9
4. Epidémiologie du FOP	9
5. Structures anatomiques associées	12
5.1 Valve d'Eustachi et Réseau de Chiari	12
5.2 Anévrisme du septum interauriculaire	15
6. FOP et accident vasculaire cérébral ischémique	20
6.1 Association FOP et AVC	20
6.2 FOP et risque d'AVC dans la population générale	22
6.3 Facteurs de risque d'AVC en cas de FOP	24
6.4 Physiopathologie du FOP	33
7. Migraine et FOP	37
8. Diagnostic du FOP	41
8.1 L'échographie de contraste	42
8.2 Protocole de détection du FOP à l'ETT	44
8.3 EDTC	45
8.4 IRM cardiaque	49
III FOP et AVC cryptogénique : prévention secondaire	50
1. Traitement médical	51
1.1 Récurrence sous traitement médical	51
1.2 Comparaison antiagrégant vs anticoagulant	54
2. Traitement par fermeture du FOP	57
2.1 Récurrence après fermeture percutanée	58
2.2 Type de prothèse utilisée	60
2.3 Technique d'implantation de la prothèse	61
2.4 Complications de la fermeture percutanée	63
3. Traitement par fermeture chirurgicale	57
4. Comparaison des différents traitements	66

5. Quand fermer un FOP en cas d'AVC cryptogénique ?.....	69
IV Fermeture d'un FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique : suivi d'une cohorte nantaise	72
1. Matériel et méthode	72
1.1 Population	72
1.2 Indication de la fermeture endovasculaire	73
1.3 Implantation de la prothèse	76
1.4 Suivi des patients après la procédure	77
1.5 Analyse statistique	79
2. Résultats	80
2.1 Caractéristique des patients avant la fermeture	81
2.2 Résultats de la procédure	85
2.3 Stratégie thérapeutique au décours de la procédure	85
2.4 Résultat du suivi clinique	87
2.5 Complications	91
2.6 Evaluation échographique	91
2.7 Résultat de l'IRM de contrôle	99
2.8 Résultat du Holter ECG de contrôle	100
3. Discussion	101
3.1 Prévention secondaire de la récurrence AVC ischémique	101
3.2 Migraine et fermeture du FOP	106
3.3 Intérêt de l'évaluation échographique	107
3.4 Conclusion	112
V Conclusion	112
Références bibliographiques	112
Annexes	126

I Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de décès dans les pays développés derrière les causes cardiaque et les cancers. Quatre vingt cinq pourcent des AVC sont d'origine ischémique et la plupart des AVC touche les personnes de plus de 65 ans en rapport avec le développement de l'athérosclérose. Une minorité d'AVC ischémiques touchent les sujets jeunes de moins de 55 ans qui n'ont souvent pas ou peu de facteur de risque cardiovasculaire.¹ Un bilan étiologique exhaustif à la recherche d'une cause est indispensable chez ces patients, mais ces AVC sont classés cryptogéniques dans près de 45% des cas.²

Le foramen ovale perméable (FOP) est un orifice interauriculaire qui permet pendant la vie fœtal au sang veineux oxygéné d'origine maternelle de rejoindre la circulation systémique. Il se ferme le plus souvent après la naissance mais chez environ 25% des individus, il reste perméable.³

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation forte entre foramen ovale perméable (FOP) et AVC cryptogénique avec une prévalence dans cette population de 44 à 66% de FOP.⁴ Mais ces données ne suffisent pas à affirmer un lien de causalité.

Actuellement, la prise en charge appropriée, en prévention secondaire d'un AVC cryptogénique chez un patient avec un FOP, reste controversée, ne pouvant s'appuyer sur des preuves scientifiques. Traditionnellement, une stratégie conservatrice avec traitement médical par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant est utilisée mais certains travaux ont montré un risque particulièrement élevé de récurrence sous traitement médical en cas d'association FOP/ASIA.⁵ De plus, certains travaux non randomisés suggèrent une prévention plus efficace du risque de récurrence d'AVC en traitant spécifiquement le FOP par fermeture percutanée.⁶

Au CHU de Nantes, un consensus entre cardiologues et neurologues a défini un groupe de patients pour lesquels un faisceau d'arguments plaide en faveur de l'occlusion percutanée du FOP pour prévenir une récurrence d'AVC. L'objectif de notre travail est de confirmer à l'échelle locale la faisabilité et la sûreté de la fermeture endovasculaire du FOP puis de juger de l'efficacité de cette thérapeutique en prévention secondaire d'un AVC ischémique cryptogénique. Pour ce faire, nous étudions le suivi d'une cohorte de patients âgés de moins de 55 ans, victimes d'un AVC ischémique cryptogénique, avec fermeture percutanée du FOP réalisée entre mars 2002 et juillet 2006 au CHU de NANTES.

II Foramen ovale perméable

1. Définition

Un foramen ovale perméable est défini par la persistance d'une communication entre les deux oreillettes, secondaire à la fusion incomplète du septum primum et du septum secundum. Cette communication peut-être spontanée ou inductible par les manœuvres de Valsalva.

2. Embryologie et anatomie de la cloison inter-auriculaire

La formation du cœur est extrêmement précoce, débutant à la troisième semaine de la vie intra-utérine, stade auquel apparaissent les premiers battements cardiaques. Dès ce stade, le tube cardiaque possède deux segments prédéterminés, auriculaire et ventriculaire. La boucle cardiaque va se former avant la fin de la troisième semaine, stade majeur du développement dont le bon déroulement, en particulier la convergence des voies d'éjection et d'admission, est absolument nécessaire pour que l'alignement des différents segments du cœur s'effectue de façon correcte. Pendant la quatrième semaine, les ventricules se développent et la septation cardiaque débute, ainsi que la circulation sanguine, encore en série ; les arcs aortiques et les grandes veines systémiques débutent également leur formation. Pendant la cinquième semaine, la septation cardiaque se poursuit, intimement liée à la formation des valves auriculo-ventriculaires et à la chambre de chasse ventriculaire gauche. Ces modifications se poursuivent durant la sixième et la septième semaine, avec un développement cardiaque achevé à la huitième semaine de vie intra utérine.

L'oreillette primitive est initialement comprise entre le sinus veineux en amont et le canal auriculo-ventriculaire en aval. Elle occupe successivement une position caudale puis dorsale et céphalique par rapport au ventricule primitif.

Cavité arrondie, d'abord plus développée à gauche, elle s'agrandit vers la droite et va se partager en deux oreillettes. Son cloisonnement, constitué par le septum primum (figure 1A), s'inscrit dans un plan à peu près sagittal et médian ; il apparaît précocement dès la fin de la quatrième semaine de la vie intra-utérine et part des bourgeons mésocardiaque et sinoauriculaire.

Le septum primum se compose de deux parties :

- l'une s'attache au plafond de la cavité : allongée, semi-circulaire, elle est musculaire et mince,
- l'autre occupe l'arrière-fond et le plancher de la cavité : courte, presque rectiligne, elle est mésenchymateuse et épaisse.

Unies dorsalement, ces deux parties forment un croissant dont la concavité est tournée vers le canal auriculo-ventriculaire en aval et dont le bord libre limite l'ostium primum (figure 1B). Le septum grandit de façon concentrique. L'ostium se rétrécit progressivement et finit par se fermer à la sixième semaine de la vie intra-utérine, lorsque le septum s'unit aux bourgeons médiaux. Avant sa fermeture apparaissent, dans la partie dorsale et céphalique du septum musculaire, des déhiscences qui confluent entre elles et finissent par constituer un large orifice par lequel les oreillettes communiquent : l'ostium secundum (figure 1C et 1D).

Le septum primum est doublé à sa droite par le septum secundum (figure 1E et 1F). Celui-ci apparaît au début de la sixième semaine de la vie intra-utérine, une fois l'ostium secundum constitué. Musculaire et épais, il naît du plafond de la cavité. Comme le septum primum, il prend une forme de croissant, mais dont la concavité est tournée vers l'amont, ou plus exactement vers l'orifice de la veine cave inférieure. Il masque l'ostium secundum et se développe incomplètement, gardant sa forme de croissant. Son bord libre épais constitue l'anneau de Vieussens ; la fosse ovale correspond à la partie du septum primum inscrite dans cet anneau. Cependant cette notion est contestée par plusieurs études récentes qui considèrent l'existence du septum secundum non pas comme une excroissance musculaire se développant au dépend du plafond de l'oreillette primitive, mais comme une structure faisant partie du toit de l'oreillette primitive.^{7,8}

L'absence de coalescence entre les deux septums primum et secundum induit un trajet en chicane qui, pendant le reste de la vie embryonnaire et la vie fœtale, permet au sang, issu de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure, de gagner l'oreillette gauche. In-utero, le

sang oxygéné provenant de la veine cave inférieure utilise ce passage pour rejoindre la circulation systémique (figure 2).

Le passage à travers les deux cloisons est assuré par le canal ou trou de Botal ou encore foramen ovale.

Après la naissance, la circulation pulmonaire devient largement perméable suite à la chute des résistances vasculaires pulmonaires par ouverture des capillaires pulmonaires en réaction à l'oxygénation des alvéoles. La pression dans les cavités droites chute et la pression dans l'oreillette gauche s'élève, par augmentation du retour veineux pulmonaire. Cette inversion de pression droite gauche vient rabattre le septum primum contre le septum secundum, aboutissant le plus souvent à une fusion des deux cloisons et à l'abolition de toute communication entre les deux oreillettes.

La fusion incomplète des deux septums primum et secundum après la naissance, avec persistance d'une communication entre les deux oreillettes définit le foramen ovale perméable.

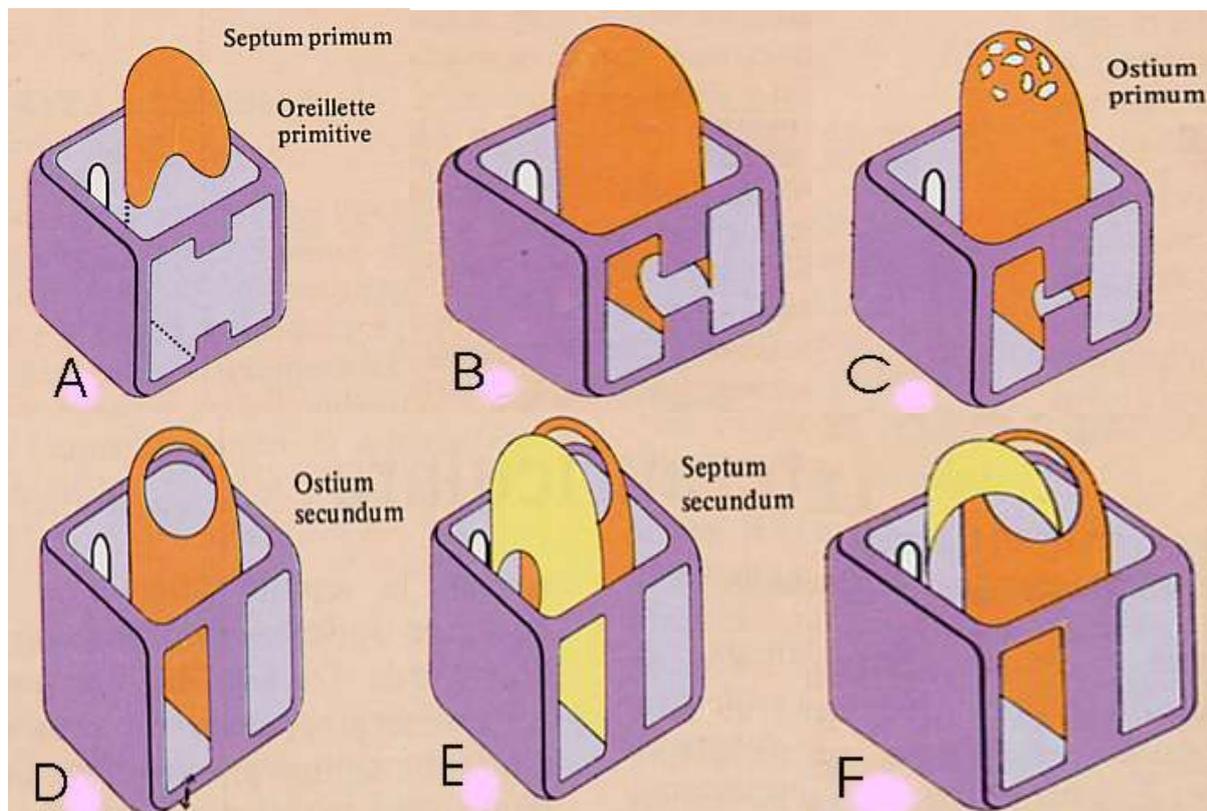


Figure 1 : Etape du cloisement atrial avec formation successivement du Septum primum (A), de l'Ostium primum (C), de l'Ostium secundum (D) et du Septum secundum (E et F).

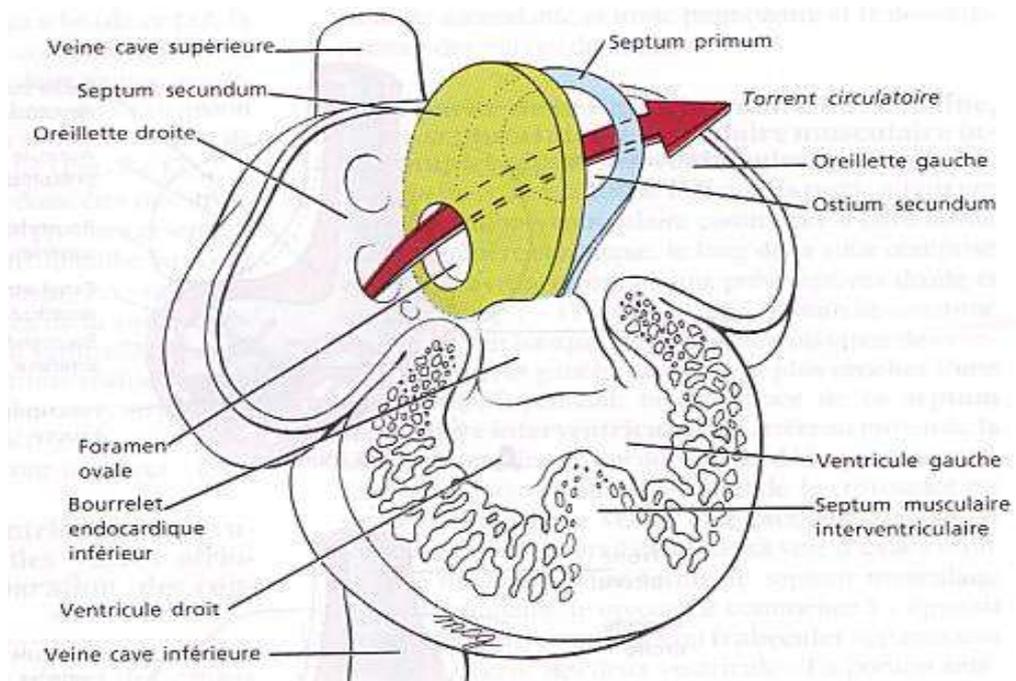


Figure 2 : Circulation fœtale avec oxygénation placentaire et court circuit de la circulation pulmonaire via le foramen ovale perméable (FOP).

3. Mécanisme pathogénique

Les raisons de l'absence de fusion des deux septums ne sont pas connues mais il existe probablement une hérédité multifactorielle.⁹

Wilmshurt and co¹⁰ ont étudié plusieurs familles à partir de propositus porteurs d'un FOP, mettant évidence que la présence de FOP dans certaines familles est compatible avec une transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

4. Epidémiologie du FOP

Une grande série autopsique américaine (n= 965) a enregistré une incidence de FOP de 27,3% et cette incidence diminuait avec l'âge.³ Cette série était composée de cœurs humains recrutés dans la population générale et distribués en fonction de l'âge et du sexe.

Dans cette série, la largeur moyenne du passage est de 4,9 mm (de 1 à 19 mm). La taille du passage augmente avec l'âge avec un diamètre moyen de 3,4 mm chez l'adulte jeune (moins de 30 ans) et de 5,8 mm chez le sujet de plus de 80 ans. Par contre, la fréquence du FOP diminue avec l'âge, elle est de 34% avant l'âge de 30 ans, de 25% entre 30 et 80 ans et de 20% après 80 ans. Cela suggère que les FOP continuent de se fermer au-delà de la vie intra-utérine

Cette prévalence de FOP a été confirmée par de nombreuses autres séries autopsiques (tableau 2). La plupart de ces séries est issue de la population générale mais le détail exact des différents recrutements ne peut pas toujours être précisé.

ETUDE (année de publication)	Nombre de patients inclus	Prévalence, %
Parsons et al ¹¹ (1897)	399	26
Fawcett et al ¹² (1900)	306	32
Scammon et al ¹³ (1918)	809	29
Patten et al ¹⁴ (1931)	4083	25
Seib et al ¹⁵ (1934)	500	17
Wright et al ¹⁶ (1948)	492	23
Schroeckenstein et al ¹⁷ (1972)	144	35
Sweney et al ¹⁸ (1979)	64	31
Hagen et al ³ (1984)	965	27
Thompson et al ¹⁹ (1930)	1000	29
Penther et al ²⁰ (1994)	500	15
TOTAL	9262	26

Tableau 1 : Prévalence du FOP dans les grandes séries autopsiques.

L'ensemble de ces données autopsiques ont été corroborées par une étude prospective²¹ (SPARC : Stroke prevention Assessment of Risk in a Community) retrouvant dans une population de 581 individus de 45 ans et plus, une prévalence de FOP diagnostiquée à l'ETO de 25,6% (avec utilisation de contraste et manœuvre de Valsalva en l'absence de shunt spontané).

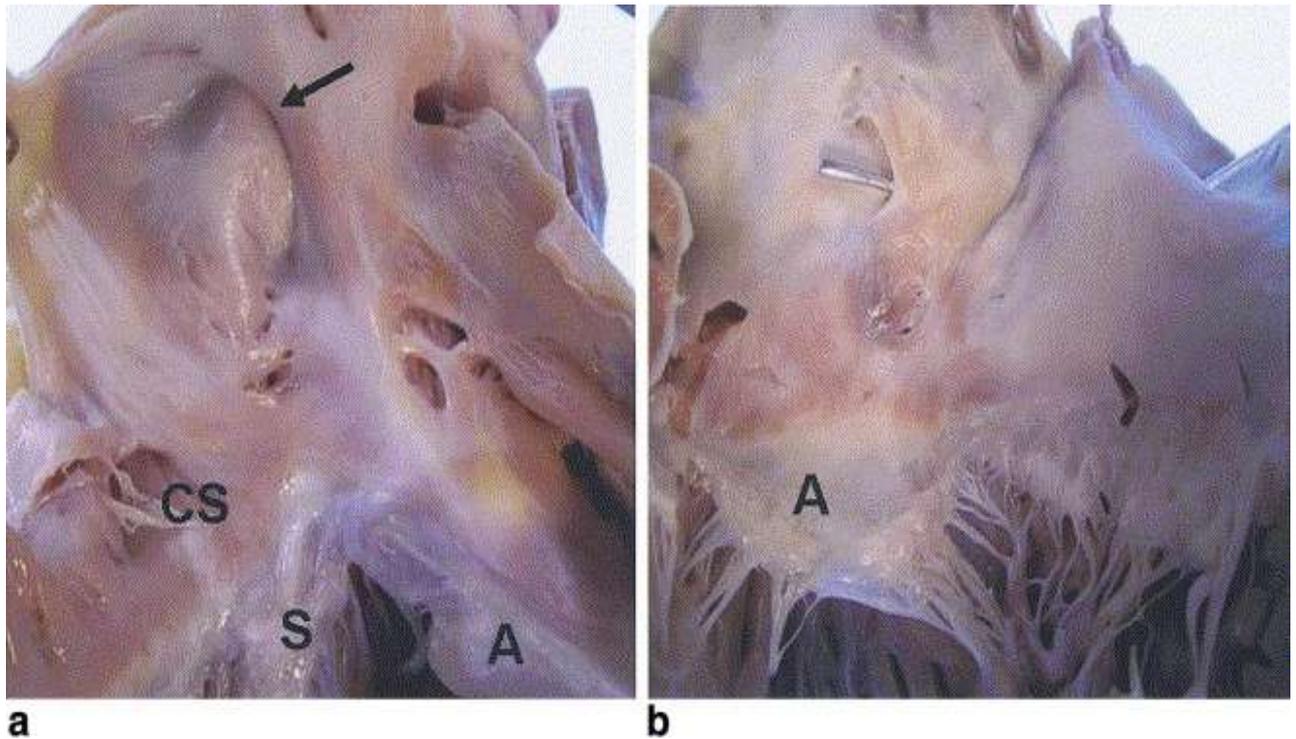


Figure 3 : Vue anatomique d'un foramen ovale perméable (FOP).²²

(a) Visualisation d'un FOP sur son versant auriculaire droit. L'anneau de Vieussens (**flèche**) constituant le bord libre du septum secundum délimite l'entrée du foramen ovale sur son versant auriculaire droit. Le sang issu de la veine cave inférieure est directement dirigé vers cette entrée. Les structures anatomiques adjacentes sont le sinus coronaire (CS) et la valve tricuspide (S=feuillet septal, A=feuillet antérieur).

(b) Visualisation d'un FOP sur son versant auriculaire gauche. La sonde rend compte de la perméabilité du foramen ovale. Le feuillet antérieur de la valve mitrale est visualisé sous la sonde (A).

5. Structures anatomiques associées

Le foramen ovale perméable peut être associé à trois anomalies anatomiques : la valve d'Eustachi, le réseau de Chiari et l'anévrisme du septum interauriculaire.²³ Cette association peut avoir une implication pathogénique essentielle, et doit toujours être recherchée par le clinicien pour évaluer le risque d'événements indésirables. Nous allons décrire chaque anomalie en précisant leur diagnostic échographique, leur prévalence et leurs implications cliniques potentielles.

5.1 Valve d'Eustachi et Réseau de Chiari

5.1.1 Valve d'Eustachi

La valve d'Eustachi est un vestige embryonnaire de la veine cave inférieure, elle a été décrite la première fois par Bartolomeo Eustachio (anatomiste Italien) en 1552. Elle permet de diriger le sang oxygéné depuis la veine cave inférieure vers l'oreillette gauche directement à travers le foramen ovale pendant la vie intra utérine. Après l'accouchement et la fin de la circulation foetale, elle n'a plus de rôle spécifique.

A l'échographie, la valve d'Eustachi apparaît sous la forme d'un petit écho linéaire et dense à la jonction de l'OD et de la veine cave inférieure. Plus rarement, elle apparaît comme une structure allongée, étirée, curviligne ou linéaire, mobile à l'intérieur de l'OD à l'abouchement de la veine cave inférieure.

Dans une série d'environ 120 autopsies, la prévalence de valvule d'Eustachi était de 60%.²⁴ Dans une étude échographique (ETO) récente²⁵, les auteurs retrouvaient une valve d'Eustachi chez 31 des 95 patients dans le groupe contrôle (sans AVC) soit une fréquence de 33 % et chez 143 des 211 patients du groupe AVC cryptogénique, soit une fréquence de 68 %. Plus de 70% des patients avec une valve d'Eustachi avaient un FOP et cette relation n'était pas influencée par la présence d'un AVC cryptogénique. Une autre série retrouvait une prévalence de 34,4 % (195/563) dans un groupe de patients AVC cryptogénique.²⁶

5.1.2 Réseau de Chiari

Le réseau de Chiari est un vestige embryonnaire de la valve droite du sinus veineux coronaire et a été décrit la première fois par Hans Chiari en 1897 après avoir mis en évidence sur 11 patients, un réseau de fibres anormales dans l'oreillette droite.

Il s'agit plus précisément de la persistance de fibres musculo-membraneuses, fines ou épaisses, prenant leur origine de la valve d'Eustachi ou de la valve de Thebesius (à l'orifice de la veine cave inférieure ou à l'ostium du sinus coronaire) et s'attachant sur la partie supérieure ou latérale de l'atrium droit, sur le septum interauriculaire ou plus rarement sur la valve tricuspide.

La présence du réseau de Chiari est diagnostiquée à l'échographie transoesophagienne²⁷ en visualisant une structure fine, membraneuse, hautement mobile avec des ondulations survenant au hasard et sans relation avec les mouvements de la valve tricuspide (figure 4 et 5). Cette structure présente des attaches qui peuvent être multiples sur l'atrium droit, le septum interauriculaire ou encore la valve tricuspide.

La valve d'Eustachi bien que pouvant être mobile et fenestrée ne doit pas être confondue avec le réseau de Chiari car elle ne présente pas d'attache au niveau de l'atrium droit ou du septum interauriculaire.

Sa prévalence est rapportée entre 1,3% et 4% en fonction des séries autopsiques (population autopsiée non précisée).^{28, 29} Ces résultats sont corrélés par une étude clinique utilisant l'échographie transoesophagienne et retrouvant un réseau de Chiari chez 29 patients sur 1436 soit une fréquence de 2%.²⁷ Cette étude retrouvait une association forte entre la présence d'un réseau de Chiari et la présence d'un foramen ovale perméable, 83% des patients étaient affectés des deux. La présence d'un large shunt droit-gauche était également retrouvée de manière significative, plus souvent chez les patients avec FOP et réseau de Chiari que chez les patients avec FOP seul (55% vs.12%, $p < 0.001$).

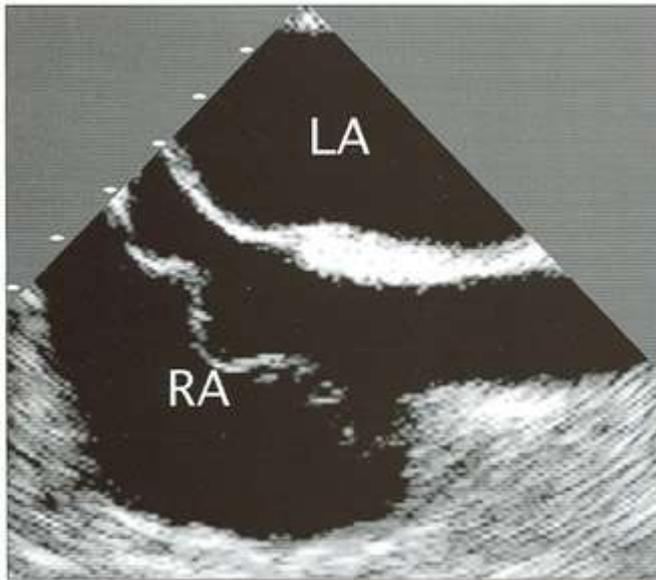


Figure 4 : visualisation à l'ETO d'un réseau de Chiari sous la forme d'une fine membrane, échogène et mobile, et prenant son attache dans la région de l'atrium droit.

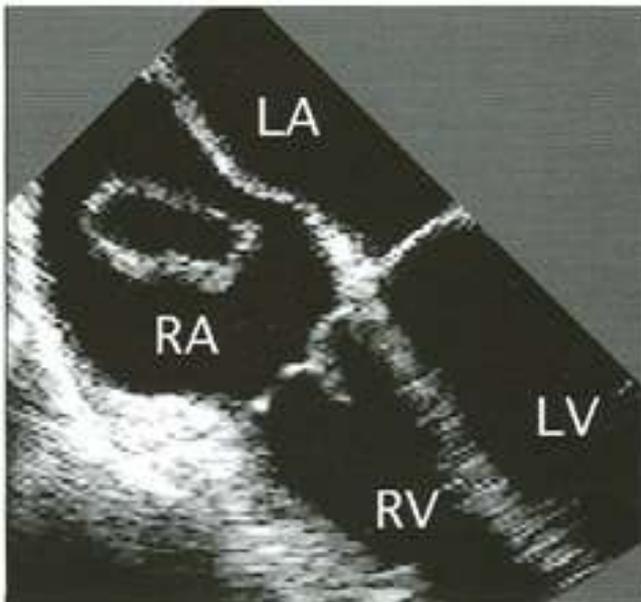


Figure 5 : ETO (rotation de 0°), réseau de Chiari sous la forme d'un anneau.

5.2 Anévrisme du septum interauriculaire

5.2.1. Définition et critères échographiques

C'est en 1973 que le premier anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) a été rapporté par Grosogeat et al.³⁰ Il avait été révélé par une embolie cérébrale et diagnostiqué par l'angiographie. Jusqu'à cette date, les ASIA n'avaient fait l'objet que de descriptions anatomopathologiques (première description en 1912).³¹

On peut définir l'ASIA par un bombement anormal de tout ou partie du septum interauriculaire dans l'oreillette droite ou gauche, lié à un excès de tissu qui prédomine habituellement au niveau de la fosse ovale. Cet excès de tissu peut être visualisé à l'ETO (figure 6) et à l'échographie transthoracique et doit être mesuré en dehors de manœuvres d'élévation de la pression auriculaire droite. Dans une étude utilisant l'ETO, 51% des 195 ASIA touchaient l'ensemble du septum et 49% uniquement la fosse ovale.³²

Dans les données de la littérature actuelle, il n'existe pas de critères stricts définissant la présence d'ASIA.

Les critères échographiques de taille de l'ASIA utilisés par Hanley et al,³³ et par Meissner²¹ et Agmon³⁴ dans l'étude SPARC sont (figure 7) :

- une protrusion du septum interauriculaire, ou d'une partie de celui-ci, supérieure ou égale à 15mm par rapport au plan du septum interauriculaire (a),
- une excursion du septum interauriculaire pendant le cycle cardiorespiratoire, d'au moins 15 mm dans son amplitude totale (b).

Dans les deux cas, le diamètre de la base de la portion anévrysmale doit être mesuré à plus de 15 mm (c).

Cependant dans la littérature de nombreux auteurs se contentent d'une protrusion ou d'une excursion totale de 10 ou 11mm.^{5, 32, 35, 36}

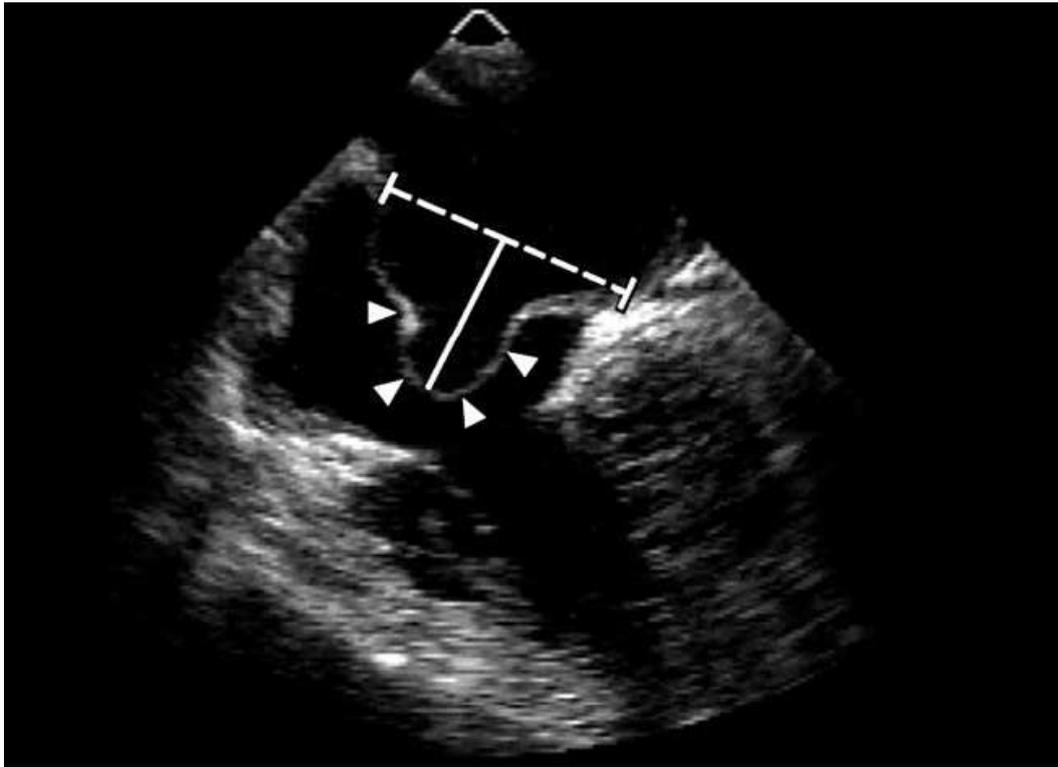


Figure 6 : Visualisation d'un ASIA à l'ETO avec une base de 32 mm et une protrusion de 28 mm dans l'oreillette gauche.

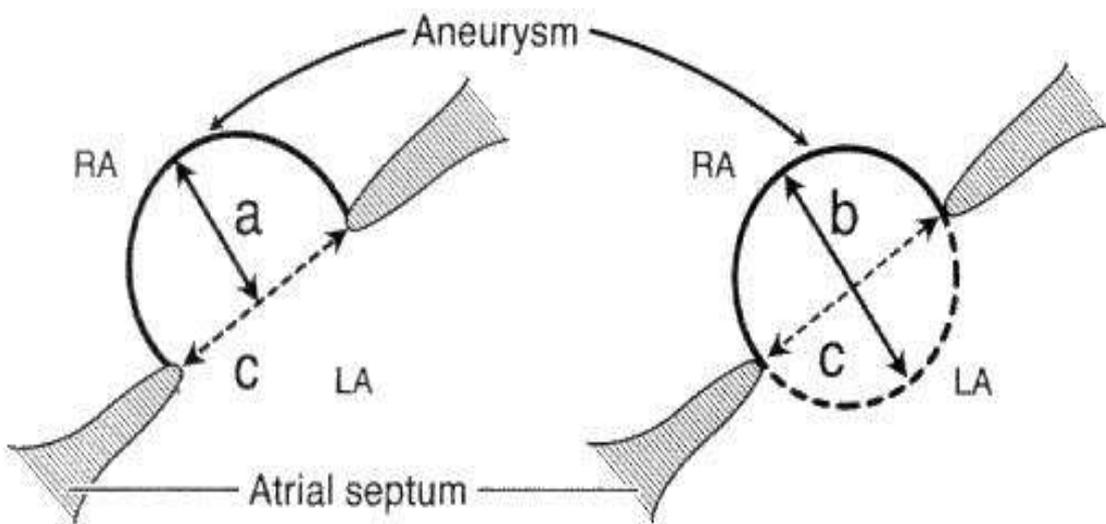


Figure 7 : Critères échographiques d'ASIA : (a) et (b) entre 10 et 15mm, (c).

5.2.2 Prévalence de l'ASIA (population générale)

La prévalence des ASIA dans la population générale était de 1% dans une série autopsique.³⁷

Une étude utilisant l'échographie transthoracique, retrouvait une fréquence de 1,9% d'ASIA lorsque celui-ci était défini par une excursion septale totale de plus de 10 mm.³⁸ Une autre étude utilisant l'échographie transthoracique et définissant un ASIA par une excursion septale totale d'au moins 15mm retrouvait une fréquence de 0,22%.³³ Cette prévalence évolue selon le degré d'exigence sur le critère d'excursion septale totale.

La prévalence des ASIA dans la population générale, et ce, quelque soit leur définition, est plus élevée dans les études utilisant l'échographie transoesophagienne :

- dans l'étude SPARC,³⁴ Among et al retrouvait une fréquence d'ASIA de 2,2% (n=588, protusion ou excursion totale de plus de 15mm),
- dans l'étude de Pearson et al,³⁵ la fréquence rapportée était de 4% (n=277, excursion totale de plus de 11mm).

Plusieurs études ont mis en évidence la supériorité diagnostique de l'échographie transoesophagienne, par rapport à l'échographie transthoracique :

- Mugge et al,³⁹ ne retrouvaient à l'ETT que 92 des 195 ASIA diagnostiqués à l'ETO, soit 47%,
- Among et al,³⁴ ne retrouvaient à l'ETT que 12 des 32 ASIA diagnostiqués à l'ETO, soit 37,5%.

L'ETO est donc l'examen de référence pour le diagnostic d'ASIA.

5.2.3 Association ASIA et FOP

Dans l'étude SPARC,²¹ la présence d'un ASIA était prédictive de la présence d'un FOP. En effet, la présence d'un FOP était 4,5 fois plus importante chez les patients porteurs d'un ASIA que chez ceux dépourvus d'ASIA.

En cas d'ASIA, un foramen ovale perméable est retrouvé dans environ 60% des cas dans les études utilisant l'échographie transoesophagienne (tableau 2).

Inversement, et toujours dans l'étude SPARC, la fréquence d'un ASIA chez un patient porteur d'un FOP était de 4,3% (6 /140), contre 1,1% dans le groupe contrôle.²¹

Le tableau 2 résume l'ensemble des études ayant recherché la prévalence de FOP en cas d'ASIA soit à l'ETO soit au décours d'une autopsie. Cette prévalence de 62% est largement supérieure à celle de la population générale.

ETUDE (méthode diagnostique)	FOP en cas d'ASIA	Prévalence du FOP en cas d'ASIA, %
Mügge et al ³² (ETO)	106/195	54
Hanley et al ³³ (ETO)	24/49	49
Schneider et al ⁴⁰ (ETO)	17/22	77
Zabalgoitia-Reyes et al ⁴¹ (ETO)	17/20	85
Pearson et al ³⁵ (ETO)	20/29	69
Silver et al ³⁷ (autopsie)	8/16	50
Mattioli et al ⁴² (ETO)	39/44	89
Burger et al ⁴³ (ETO)	18/32	56
Homma et al ²⁶ (ETO)	44/69	64
TOTAL	293/476	62

Tableau 2 : Prévalence du FOP en cas d'ASIA.

5.2.4 Association entre ASIA et autre anomalie

Dans une étude clinique utilisant l'échographie transoesophagienne et retrouvant un réseau de Chiari chez 29 patients sur 1436, un anévrisme du septum interauriculaire était retrouvé chez 7 des 29 patients (27%) avec un réseau de Chiari.²⁷

Dans cette série, le diagnostic d'ASIA a été porté chez 33 patients soit 2,3%, et la présence d'un réseau de Chiari a été détectée chez 7 de ces patients. La présence d'un ASIA est donc beaucoup plus fréquente s'il existe un réseau de Chiari et inversement.

Dans l'étude PICCS (Patent foramen ovale In Cryptogénétique Stroke), la présence d'un FOP large, d'une valve d'Eustachi ou d'un réseau de Chiari était retrouvée de manière beaucoup plus fréquente en cas d'anévrisme du septum interauriculaire.²⁶ On peut donc penser que la persistance du réseau de Chiari et/ou d'une valve d'Eustachi, en favorisant la direction du flux sanguins issu de la veine cave inférieure vers le septum interauriculaire, favorise la persistance, après la naissance, du foramen ovale et la formation d'un anévrisme du septum interauriculaire.

6. FOP et accident vasculaire cérébral ischémique

Quatre vingt cinq pourcent des AVC sont d'origine ischémique (accident ischémique transitoire et infarctus cérébral) et la plupart des AVC touche les personnes de plus de 65 ans en rapport avec le développement de l'athérosclérose.

Une minorité de ces AVC ischémiques touche les sujets jeunes de moins de 55 ans n'ayant souvent pas ou peu de facteurs de risque cardiovasculaire. Un bilan exhaustif à la recherche d'une cause est indispensable chez ces patients, mais dans près de 45% des cas ces AVC sont classés cryptogénique c'est à dire sans cause cardio-vasculaire identifiable. La question de l'imputabilité potentielle du FOP dans la survenue d'AVC ischémique a été posée par des études épidémiologiques démontrant une association forte entre FOP et AVC cryptotogénique.

6.1 Association FOP et AVC

En 1877, Cohnheim a décrit pour la première fois l'association d'un FOP avec un AVC ischémique chez une jeune femme décédée d'une embolie artérielle cérébrale. Mais il a fallu attendre le développement de l'échographie cardiaque et de l'utilisation de produit de contraste pour faire le diagnostic in vivo de FOP.

Le rôle important du FOP dans la pathogénie de l'AVC cryptogénique a été suggéré par des études épidémiologiques (tableau 3) montrant que le FOP était statistiquement plus fréquent chez les patients victimes d'AVC de cause inconnue que chez les sujets contrôles. Toutes ces études comprenaient une population de sujets de moins 55 ans.

ETUDE (année)	Nombre de Patients	Age, (années)	Foramen ovale perméable		P
			Cryptogénique, % (n /total)	Controle, % (n/total)	
Lechat et al ⁴⁴ (1988)	26	<55	54 (14/26)	10 (10/100)	<0,001
Webster et al ⁴⁵ (1988)	34	<40	56 (19/34)	15 (6/40)	<0,001
Cabanas et al ⁴⁶ (1993)	64	<55	56 (36/64)	18 (9/50)	<0,0001
DeBelder et al ⁴⁷ (1992)	39	<55	13 (5/39)	3 (1/39)	
Ditullio et al ⁴⁸ (1992)	21	<55	47 (10/21)	4 (1/24)	<0,001
Hausmann et al ⁴⁹ (1992)	18	<40	50 (9 /18)	11 (2/18)	<0,05
TOTAL			46 (93/202)	11 (29/271)	

Tableau 3 : Relation entre FOP et AVC cryptogénique chez le sujet jeune.

Ces résultats ont été corroborés par la méta-analyse d'Overell et al, qui confirme l'augmentation de la prévalence du FOP dans la population de patients de moins de 55 ans avec un AVC cryptogénique par rapport au groupe contrôle de patients sans AVC (odds ratio, 5,01 ; intervalle de confiance à 95% entre 3,24 et 7,75) et par rapport au groupe contrôle de patients avec AVC de cause connue (odds ratio, 6,0 ; IC 95% entre 3,72-9,68). Cette relation n'est pas retrouvée dans le groupe de patients AVC cryptogénique de plus de 55 ans (odds ratio, 1,20 ; IC 95% entre 0,56 et 2,56), ce qui renforce l'idée d'imputabilité du FOP dans la genèse d'événements cérébraux vasculaires ischémiques chez les patients jeunes.⁴

Dans leur méta analyse, Meier et al (tableau 4) résume l'ensemble des données sur la prévalence du FOP dans la population générale ainsi que dans la population de patients avec AVC cryptogénique.⁵⁰ Cependant, l'hypothèse d'une relation causale entre FOP et AVC ischémique ne peut être affirmée sur la seule base d'études cas-témoins. En effet, on ne peut exclure sur ces données l'hypothèse d'une association indirecte avec l'existence d'un facteur

de confusion, non encore identifié, qui pourrait être associé au FOP ainsi qu'à la survenue d'un infarctus cérébral.

Prévalence du FOP à l'autopsie dans la population générale	26%
--	-----

Prévalence du FOP chez des patients avec AVC ischémique	
Age inférieur à 55 ans	
Cryptogénique	46%
Autres	11%
Age supérieur à 55 ans	
Cryptogénique	21%
Autres	15%

Tableau 4 : Résultats des études cliniques sur le FOP d'après Meier et al.⁵⁰

6.2 FOP et risque d'AVC dans la population générale

Meissner et al ont montré que le FOP ne pouvait pas être considéré comme un facteur de risque indépendant de survenue d'événements cérébraux vasculaires dans une population générale de plus de 45 ans. Leur étude prospective et randomisée incluait 585 patients de plus de 45 ans (âge moyen = $66,9 \pm 13,3$ ans), exempts à l'inclusion de toute pathologie neurologique et suivis pendant plus de 5 ans à la recherche d'événements cérébraux vasculaires. Il n'y avait pas de différence significative, en terme de survenue d'AVC ou d'AIT, entre les groupes avec et sans FOP. La prévalence de FOP diagnostiqué dans cette population était de 25%.⁵¹

Ces données ont été appuyées par Di Tullio et al, qui ont suivi sur une période de 80 ± 28 mois, 1100 patients sans antécédent d'AVC ischémique ischémiques (âge moyen 68 ± 10 ans). La prévalence de FOP dans cette population était de 15% et celle d'un ASIA de 2,5%.⁵² Les résultats montrent que dans cette population (échantillon représentatif) la présence d'un

FOP seul ou associé à un ASIA n'augmente pas le risque de survenue d'un AVC ischémique (figure 8).

Mais l'âge moyen élevé des patients dans ces deux études ne permet pas de préciser le rôle exact du FOP et de l'association FOP/ASIA dans une population âgée de moins de 55 ans (l'augmentation des autres causes d'AVC dans les populations de plus de 55 ans a pu masquer la cause FOP/ASIA).

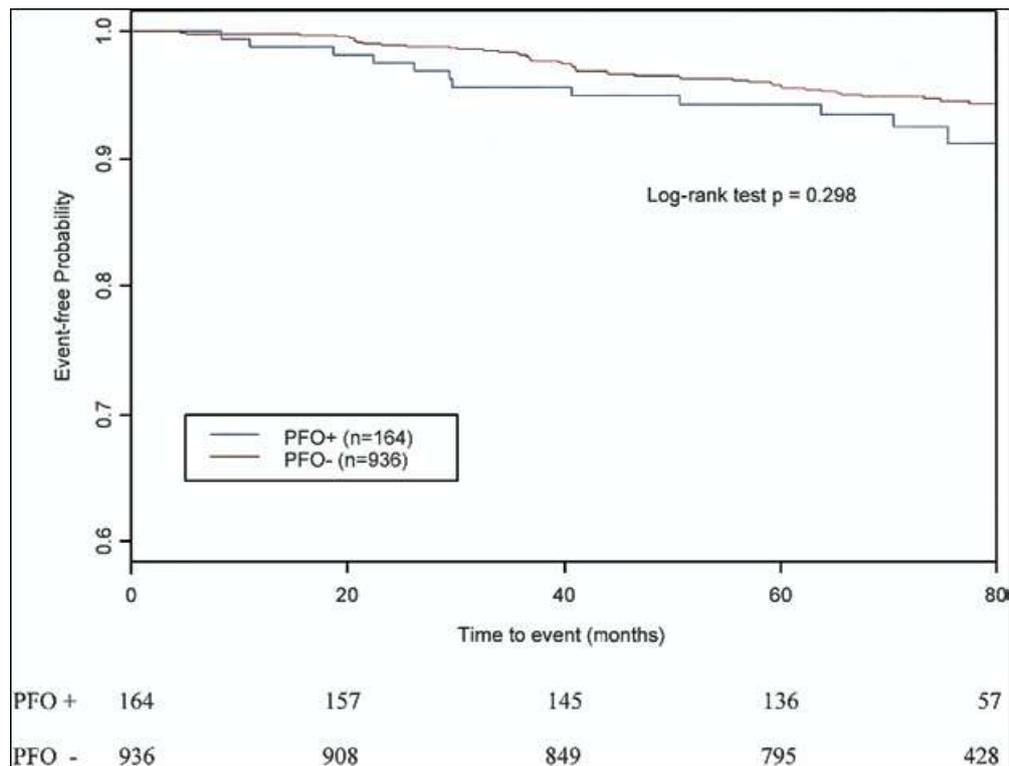


Figure 8 : FOP et risque d'AVC ischémique dans l'étude de Di Tullio et al.⁵²

6.3 Facteurs de risque d'AVC associés en cas de FOP

Comme nous avons pu le voir, il existe un lien fort entre FOP et AVC cryptogénique avec une incidence d'un FOP de 25% dans la population générale alors qu'elle est d'environ 50 % chez les patients victimes d'un AVC cryptogénique.⁵⁰ Cependant, la présence d'un FOP en cas d'AVC cryptogénique chez le sujet de moins de 55 ans n'est pas constante et peut n'être qu'une coïncidence.⁴

Comme nous le verrons ultérieurement, la causalité directe du FOP dans les AVC est rarement mise en évidence. Cela explique l'indécision actuelle sur la conduite à tenir après un AVC cryptogénique et mise en évidence d'un FOP.

De nombreux auteurs ont recherché des éléments permettant de renforcer l'imputabilité du FOP dans la genèse d'événements cérébraux vasculaires ischémiques. Il s'agit des caractéristiques du FOP lui-même (taille, importance du shunt) et des anomalies structurelles associées (ASIA, valve d'Eutachi et réseau de Chiari). La plupart de ces données sont répertoriées dans des études cas-témoins.

6.3.1 Taille du FOP

L'importance de la taille du FOP peut jouer un rôle déterminant dans le risque individuel de survenue d'une embolie paradoxale. Plusieurs études viennent corroborer l'hypothèse selon laquelle la taille du FOP va favoriser la survenue d'événements cérébraux vasculaires ischémiques.

Steiner et al ont montré que 26% des patients avec un AVC cryptogénique ont un diamètre de leur FOP supérieur à 2 mm contre 6% des patients avec un AVC de cause connue.⁵³ De plus, les patients avec un FOP large avaient plus souvent une imagerie cérébrale évocatrice d'une origine embolique.

L'étude de Schuchlenz et al montre en analyse multivariée, qu'un FOP supérieur à 4 mm est associé à un AIT avec un odds ratio (OR) de 3,4 (95 % intervalle de confiance [IC], 1 à 11, P= 0,04) à un AVC avec un OR de 12 (95% IC, 3,3 à 44, P= 0,001) et à des AVC récidivants avec un OR de 27 (95% IC, 4,7 à 160, P= 0,0002).⁵⁴ Les données de cette étude confirment l'hypothèse d'une responsabilité du FOP dans la genèse d'AVC ischémique, en ajoutant la constatation d'un marqueur anatomique (diamètre supérieur à 4 mm), identifiant

ainsi un groupe à haut risque. Les auteurs soulignent l'importance de l'ETO pour l'évaluation précise de la taille du FOP.

6.3.2 Importance du shunt

Plusieurs travaux ont trouvé une corrélation entre l'importance du shunt et le risque d'événements cérébraux vasculaires.

La présence d'un shunt spontané à l'échographie transoesophagienne était associée à un risque cumulé de récurrence d'événements cérébrovasculaires à 3 ans de 12,5%, contre 4,3% dans le groupe sans shunt spontané, dans l'étude de De Casto et al.⁵⁵

Stone et al concluaient, après avoir suivi leur cohorte sur 21 mois, que la présence d'un large shunt (>20 bulles) est associée de manière significative à la survenue d'événements cérébraux vasculaires.⁵⁶

Dans une troisième étude, la quantification du shunt par échographie transcrânienne dans une population de patients avec AVC cryptogénique retrouvait un risque relatif de récurrence d'événements cérébraux vasculaires de 14,8 chez les patients avec un large shunt (10 bulles) par rapport aux patients avec un petit shunt. Dans cette étude, l'importance du shunt était la seule variable indépendante significativement liée au risque de récurrence.⁵⁷

6.3.3 Anévrisme du septum interauriculaire

De la même manière que le FOP, la prévalence de l'ASIA est significativement plus élevée chez les patients avec un AVC cryptogénique par rapport à celle la population générale. La fréquence d'un ASIA dans le groupe de patients ayant fait un AVC ischémique, était de 7,9% dans l'étude de Among et al,³⁴ et de 15% dans l'étude de Pearson et al,³⁵ largement supérieure à la prévalence du groupe contrôle de ces deux études (respectivement de 2,2 et 4%). Il existe donc un lien fort entre ASIA et AVC.

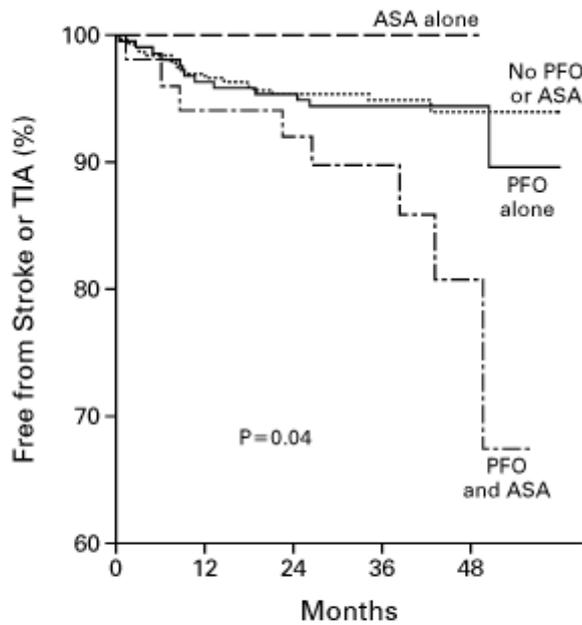
De nombreuses études cas-témoins ont montré que la présence d'un ASIA en plus du FOP était liée de manière particulièrement forte aux patients ayant eu un AVC cryptogénique. Cabanas et al ont retrouvé dans leur étude,⁴⁶ que le risque d'AVC ischémique chez un patient

de moins de 55 ans est multiplié par 3.9 en cas de FOP, par 4,3 en cas d'ASIA et par 33,3 en présence des deux anomalies. Le risque pour un ASIA de plus de 10 mm par rapport à un ASIA de moins 10 mm était de 8 pour 1. De Castro et al, ont identifié l'hypermobilité du septum interauriculaire (SIA) comme un facteur de risque d'AVC chez les patients avec AVC cryptogénique et FOP (mobilité du SIA = $7,5 \pm 4,3$ mm dans le groupe AVC versus $4,9 \pm 3,6$ mm dans le groupe contrôle, $P = 0,04$).⁵⁸ La méta-analyse d'Overall et al montre que le risque de récurrence d'AVC est plus important en cas d'association FOP/ASIA qu'en cas de FOP seul. La présence d'un FOP est liée à un AVC cryptogénique avec un OR de 5,01 par rapport au groupe sans AVC (95% IC, 3,24-7,75) alors que celle de l'association FOP-ASIA est liée à un AVC cryptogénique avec un OR de 23,93 (95% IC, 3,09-185,4) par rapport au groupe sans AVC.⁴

Mas et al,⁵ ainsi que Homma et al,³⁶ sont les seules équipes à l'heure actuelle à avoir étudié de manière prospective le risque de récurrence d'AVC ischémique cryptogénique. Mas et al,⁵ ont mis en évidence une augmentation significative du risque de récurrence d'AVC ischémique en cas d'association FOP et ASIA. Ils ont réalisé une étude prospective sur 581 patients âgés de 18 à 55 ans, pris en charge pour AVC cryptogénique dans les trois mois précédant leur inclusion et traités en prévention secondaire par 300 mg d'aspirine. Dans cette cohorte, 37% des patients avaient un FOP, 9% avaient une association FOP/ASIA et 1,7% avaient un ASIA seul. Les résultats (tableau 5 et figure 9) montrent que le risque de récurrence d'AVC, avec 4 ans de recul, est significativement plus important en cas d'association FOP/ASIA (multiplié par 4). La présence conjointe des deux anomalies, observée chez 51 patients, était le seul facteur de risque élevé de récurrence. Ainsi, les auteurs suggèrent que l'association de ces deux anomalies permet d'isoler un sous groupe de patients à haut risque de récurrence.

	Risque à 1 an (%) (IC 95%)	Risque à 2 ans (%) (IC 95%)	Risque à 3 ans (%) (IC 95%)	Risque à 4 ans (%) (IC 95%)	Risque annuel moyen (%)
Ni FOP Ni ASIA	3 (1,1-4,9)	4,7 (2,3-7,1)	5,2 (2,6-7,8)	6,2 (3,0-9,3)	1,6
FOP seul	3,7 (1,1-6,2)	4,6 (1,8-7,4)	5,6 (2,5-8,7)	5,6 (2,5-8,7)	1,4
ASIA seul	0	0	0	0	0
FOP et ASIA	5,9 (0,0-12,4)	8 (0,5-15,5)	10,3 (1,7-18,9)	19,2 (5,0-33,4)	5,2

Tableau 5 : Estimation du risque de récurrence d'événements cérébraux vasculaires (AVC ou AIT) sur quatre ans (estimation Kaplan-Meier).⁵



No. AT RISK					
No PFO or ASA	304	291	267	158	48
PFO alone	216	207	198	122	43
ASA alone	10	10	9	4	1
PFO and ASA	51	46	44	25	10

Figure 9 : Probabilité de récurrence d'AVC ou d'AIT en fonction de la présence ou non d'un FOP et/ou d'un ASIA.⁵

L'étude PICSS publiée par Homma et al,³⁶ intéressait 630 patients victimes d'un AVC de cause identifiée ou cryptogénique et traités médicalement, avec un suivi prospectif de 2 ans. Un FOP recherché par ETO était présent chez 203 patients (33,8%). Sur l'ensemble des patients, 265 patients ont été classés AVC cryptogénique et 365 ont été classés AVC de cause connue. La survenue d'un décès ou d'une récurrence d'AVC, sur l'ensemble des patients ainsi que dans la population d'AVC cryptogénique, n'était pas significativement différente dans le groupe avec FOP (14,8%) et dans le groupe sans FOP (15,4%). L'association FOP/ASIA n'était pas liée à une augmentation du risque dans l'ensemble de la population, contrairement aux données de Mas⁵ (mais les données concernant cette association n'ont pas été recherchées spécifiquement dans le groupe de patients avec AVC cryptogénique).

Le taux de récurrence important dans cette étude comparé à celui de Mas et al, peut être expliqué par l'âge plus élevé des patients (âge moyen de 59 ans contre 42,5 ans) et le risque cardiovasculaire plus grand dans l'étude PICSS (60,1% d'hypertension artérielle contre

15,5% ; 28,4% de diabète contre 4,1% ; 14,7% antécédent d'AVC contre 2,8%). Ces paramètres et l'absence des données disponibles sur l'association FOP/ASIA dans le groupe de patients AVC cryptogénique dans cette étude, ont pu masquer l'effet spécifique présumé de l'association FOP et ASIA retrouvé par Mas et al. De plus, dans l'étude PICSS qui est une sous analyse de l'étude WARSS⁵⁹ le nombre de patients de moins de 55 ans avec FOP/ASIA était faible.

6.3.4. Valve d'Eustachi et réseau de Chiari

6. 3.4.1 Réseau de Chiari

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, la présence d'une valve d'Eustachi et/ou d'un réseau de Chiari est associée à celle d'un FOP.

Dans l'étude de Scheider et al,²⁷ un réseau de Chiari était retrouvé de manière plus fréquente dans la population de patients explorés dans les suites d'un AVC cryptogénique ou d'un accident ischémique périphérique inexpliqué, que dans la population de patients explorée pour d'autres raisons (4,6% vs. 0,5%). La présence d'un large shunt droit-gauche était également retrouvée de manière significative, et ceci plus souvent chez les patients avec un réseau de Chiari (55% vs.12%, $p<0.001$).

Sur le plan anatomique il paraît licite que le réseau de Chiari, en favorisant la direction du flux sanguin vers le foramen ovale, puisse jouer un rôle propre dans le risque de survenue d'une embolie paradoxale. Mais son incidence augmentée en cas d'AVC cryptogénique, peut être simplement liée à son association fréquente avec un shunt large ou un ASIA.

Il faut noter qu'il a été décrit dans la littérature des cas de formation de thrombus in situ au niveau du réseau de Chiari dans un contexte d'embolie paradoxale.^{60, 61}

Cependant, aucune donnée dans la littérature ne permet de suggérer que la présence d'un réseau de Chiari associé à un FOP est un facteur de risque de survenue ou de récurrence d'un événement ischémique cérébral vasculaire par rapport à la présence d'un FOP seul.

6.3.4.2 Valve d'Eustachi

Tout comme le réseau de Chiari, la persistance d'une valve d'Eustachi, en dirigeant le flux veineux issu de la veine cave inférieure vers le septum interauriculaire et le FOP, favorise le shunt droit-gauche et le risque de survenue d'une embolie paradoxale.^{62, 63}

Cependant, aucune donnée dans la littérature ne suggère que l'association d'une valve d'Eustachi avec un FOP augmente le risque de survenue ou de récurrence d'un événement ischémique cérébral vasculaire par rapport à la présence d'un FOP isolé.

Dans une étude échographique récente,²⁵ la prévalence de la valve d'Eustachi dans le groupe de patients AVC cryptogénique était significativement plus élevée que dans le groupe contrôle (143/211 versus 31/91, respectivement, $p < 0,001$), mais l'augmentation de cette prévalence était associée à celle du FOP. La taille de la valve d'Eustachi n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Une étude ancillaire de l'étude PICSS montre que la présence d'une valve d'Eustachi proéminente n'est pas associée à un risque de récurrence d'AVC ou de décès dans une population de patients AVC cryptogénique (265 patients) et AVC de cause connue (365) de tout âge et traités médicalement.²⁶ Dans cette analyse, une valve d'Eustachi est retrouvée chez 195 patients (31%). Les données n'étaient pas disponibles pour le groupe AVC cryptogénique seul. Il n'est pas retrouvé dans la littérature des critères quantitatifs de la valve d'Eustachi pour le risque d'AVC.

6.3.5 Thrombose veineuse et hypercoagulabilité sanguine

L'embolie paradoxale est définie par la présence d'un thrombus d'origine veineuse atteignant la circulation systémique via une communication (par exemple un FOP) entre les cavités cardiaques droite et gauche. C'est un des mécanismes décrits dans la survenue d'AVC ischémique. Sa mise en évidence exclut par définition le caractère cryptogénique de l'AVC.

6.3.5.1 Thrombose veineuse profonde (TVP)

Pour qu'une embolie paradoxale survienne, il faut une source de thrombose veineuse. De nombreux auteurs se sont donc intéressés à la recherche d'une TVP chez des patients avec AVC cryptogénique et FOP. Dans de nombreuses études,^{5, 36, 64} les auteurs retrouvent une proportion très faible de TVP chez leurs patients avec FOP et AVC cryptogénique (mais recherche non systématique et à l'aide de l'écho-doppler). Lethen et al,⁶⁵ retrouvent à la phlébographie seulement 10% de TVP dans un groupe de patients avec FOP comme seule cause potentielle expliquant leur AVC.

Des études récentes suggèrent une prévalence beaucoup plus élevée de TVP dans la population de patients FOP /AVC cryptogénique. Ainsi sur 42 patients explorés par phlébographie, une thrombose veineuse était diagnostiquée chez 24 patients (57%) dont 13 avaient une localisation au niveau des veines pelviennes.⁶⁶ A noter que seuls 6 patients étaient cliniquement suspects et que 15 des 17 patients explorés la première semaine avaient une TVP contre 9 des 25 patients explorés plus tardivement. Dans une étude plus récente,⁶⁷ les auteurs ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour diagnostiquer une thrombose veineuse des veines pelviennes chez des jeunes patients (entre 12 et 60 ans) pris en charge pour AVC cryptogénique. La fréquence d'une thrombose veineuse pelvienne chez les patients avec AVC cryptogénique et FOP était de 20%, contre 4% dans le groupe de patients AVC de cause connue.

La présence d'une thrombose veineuse n'est pas constante en cas d'AVC cryptogénique associé à un FOP, mais sa prévalence est probablement sous estimée par les études. Sa recherche approfondie est cependant indispensable car sa présence est en faveur du diagnostic d'AVC par embolie paradoxale, l'AVC n'étant plus cryptogénique. En cas de thrombose veineuse avérée les patients sont exposés à un haut risque de récurrence d'embolie

paradoxe en cas de persistance du foramen ovale et comme nous le verrons ultérieurement sa présence va influencer directement sur la prise en charge thérapeutique des patients.

6.3.5.2 Hypercoagulabilité sanguine

Plusieurs études rapportent une plus grande fréquence de facteurs procoagulants chez les patients pris en charge pour AVC cryptogénique que dans la population générale. L'élévation du facteur VIII, la baisse de l'activité des protéines C et S, la mutation Leiden du facteur V et la mutation du gène de la prothrombine ont toutes été associées à la survenue d'événements ischémiques cérébraux vasculaires.⁶⁸⁻⁷¹ Pezzini et al rapportent que la mutation G20210A dans le gène de la prothrombine et, dans une moindre mesure, la mutation du facteur V de Leiden, sont retrouvées de manière plus fréquente dans le groupe FOP/AVC cryptogénique que dans le groupe AVC sans FOP (âge moyen de 34 ± 7 ans).⁶⁹ Ils concluent que ces deux mutations représentent des facteurs de risque d'AVC chez les sujets jeunes porteur d'un FOP. Karttunen et al, confirment ces résultats en comparant 58 patients avec AVC cryptogénique et FOP et un groupe contrôle de 104 patients.⁷⁰ La présence d'une de ces deux mutations est plus fréquente de manière significative dans le groupe AVC cryptogénique.

6.4 Physiopathologie du FOP

Sur le plan physiopathologique, il faut distinguer deux tableaux, avec des implications thérapeutiques différentes.

D'un côté, la survenue d'un AVC ischémique est secondaire à une embolie paradoxale supposée (association FOP et thrombose veineuse) ou prouvée (visualisation directe d'un thrombus à cheval sur la cloison interauriculaire au niveau du FOP), ce qui en pratique est rare.

D'un autre côté, la survenue d'un AVC ischémique n'a pas de cause retrouvée, en dehors d'une anomalie de la cloison interauriculaire, et sans que le mécanisme par embolie paradoxale puisse être évoqué de manière objective.

6.4.1 L'embolie paradoxale

Compte tenu de la fréquence significativement plus élevée de foramen ovale perméable dans la population d'AVC cryptogénique du sujet jeune, l'embolie paradoxale est le mécanisme qui a été évoqué en premier lieu. Cependant ce diagnostic est rarement un diagnostic de certitude et demeure un diagnostic de présomption dans la majorité des cas.

Pour poser le diagnostic d'embolie paradoxale, il faut soit mettre en évidence l'association d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire et d'un shunt droit-gauche soit visualiser directement un thrombus à cheval sur la cloison interauriculaire. Dans toutes les autres situations et donc en pratique dans la majorité des cas, on ne peut pas poser le diagnostic d'embolie paradoxale, on parle alors d'AVC cryptogénique. On verra ultérieurement l'importance de cette notion pour la prise en charge thérapeutique.

6.4.1.1 Source de thrombose veineuse

Comme évoqué précédemment, la présence d'une thrombose veineuse profonde est rarement décrite dans les observations d'association FOP et AVC cryptogénique.^{5, 36, 64, 65} Ceci peut être expliqué par 1) les difficultés diagnostiques liées à la thrombose veineuse

(surtout en cas de localisation pelvienne), 2) la difficulté chez ces patients de savoir si la thrombose veineuse préexistait ou était consécutive à l'alitement, et 3) le délai entre l'admission du patient et la réalisation des examens pouvant expliquer la disparition des images de thrombose.

Cependant :

- l'absence de détection de thrombose veineuse n'est pas spécifique aux patients avec AVC cryptogénique et FOP, puisque aucune thrombose veineuse profonde n'est détectée dans 20 à 30% des embolies pulmonaires,⁷²
- certaines équipes, avec l'usage systématique d'outils diagnostiques très sensibles (angioIRM, phlébographie), ont trouvé une fréquence accrue de thrombose veineuse profonde en cas d'AVC cryptogénique,^{66, 67}
- des troubles de la thrombophilie sont retrouvés plus fréquemment chez les patients avec AVC cryptogénique et FOP.⁶⁸⁻⁷¹

La fréquence d'une TVP dans la population de patients avec AVC cryptogénique est sans doute plus importante que celle retrouvée en pratique.

Sa recherche approfondie est indispensable, car en sa présence, le lien de causalité direct entre FOP et AVC via un mécanisme par embolie paradoxale peut être posé avec une probabilité suffisamment forte, pour orienter l'attitude thérapeutique vers le traitement interventionnel.

6.4.1.2 Shunt droite-gauche

La conjonction d'un FOP et d'une TVP n'est pas suffisante pour permettre une embolie paradoxale, il faut également la présence d'un shunt droit-gauche, impliquant soit la présence d'un gradient de pression droit-gauche, soit une anatomie favorable au passage du flux veineux vers le FOP.

Dans des conditions physiologiques, la présence d'un gradient droit-gauche n'apparaît que de façon très transitoire en début de systole.⁷³ L'induction d'un AVC par une manœuvre de Valsalva est rarement mise en évidence chez les patients avec AVC cryptogénique et présence d'un FOP. Certains auteurs considèrent cette circonstance de survenue de l'AVC comme un critère d'imputabilité du FOP dans la survenue d'une embolie paradoxale.⁷⁴

Dans l'étude de Kasper et al,⁷⁵ les patients pris en charge pour une embolie pulmonaire aiguë compliquée d'un retentissement hémodynamique avaient une fréquence

élevée d'embolies périphériques. De plus, l'embolie paradoxale peut être favorisée par la taille du FOP, le caractère spontané du shunt, et la persistance d'une valve d'Eustachi ou d'un réseau de Chiari, tous ces facteurs favorisant également le shunt droit-gauche.

6.4.2 AVC dit cryptogénique

En pratique clinique, le lien pathogénique entre FOP et AVC n'est pas démontré dans la majorité des cas. La difficulté de mettre en évidence la causalité directe du FOP explique l'indécision actuelle sur la conduite à tenir en cas d'AVC cryptogénique et FOP.

La population d'AVC cryptogénique inclue l'ensemble des patients pris en charge pour un événement cérébral vasculaire ischémique dont l'ensemble du bilan étiologique s'est avéré négatif. On exclut de cette définition les patients avec FOP et embolie paradoxale présumée (contexte d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde).

Chez ces patients, en dehors des cas d'embolie paradoxale non mise en évidence, d'autres mécanismes potentiels ont été décrits :

- 1) formation de thrombus in situ, dans le FOP ou dans l'ASIA,
- 2) vulnérabilité auriculaire avec risque de fibrillation auriculaire,
- 3) thrombose veineuse non visualisée.

La formation in situ de thrombus soit à l'intérieur du FOP soit dans l'ASIA, puis l'embolisation directe peut être un des mécanismes de survenue d'AVC. Il pourrait s'agir de microfissurations de la paroi anévrysmale dystrophique susceptibles de favoriser le dépôt de micro agrégats plaquettaires. Sur une série autopsique, Silver et Dorsey,³⁷ ont décrit sur la face convexe de certains anévrysmes de petits agrégats de fibrine d'aspect thrombotique donnant un aspect rugueux à sa surface, et dans un cas la présence d'un thrombus sur la berge de l'anévrysmes. Plusieurs auteurs ont mis en évidence à l'échographie transoesophagienne la présence d'un thrombus à cheval sur la cloison interauriculaire,^{76, 77} ou encore à l'intérieur d'un ASIA,⁴⁰ sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'un thrombus formé sur place ou d'un thrombus ayant migré pour s'enclaver dans le FOP.

Une autre possibilité est la formation de thrombus dans l'auricule ou l'oreillette gauche avec embolisation cérébrale secondaire. Cette formation de thrombus pourrait être secondaire à la survenue de troubles du rythme supraventriculaire (flutter ou fibrillation auriculaire), eux-mêmes favorisés par une anomalie du septum interauriculaire.

Cette possibilité a été suggérée par la fréquence anormalement élevée, dans certaines séries, de ce type d'arythmie chez les patient avec un ASIA associé ou non à un FOP.^{32, 33, 78} De plus, les accès de fibrillation auriculaire peuvent être transitoires et difficiles à détecter à l'électrocardiogramme (ECG) de surface ou sur un holter ECG de 24 heures, d'autant plus chez le sujet jeune dont les passages en arythmie peuvent être rares et asymptomatiques.

Dans une étude récente Berthet et al,⁷⁹ ont réalisé une exploration électrophysiologique à la recherche d'un vulnérabilité auriculaire chez 62 patients âgés de moins de 55 avec un AVC ischémique de cause inconnue. Un FOP, un ASIA, ou les deux étaient retrouvé chez 38 patients à l'ETO. Une vulnérabilité atriale était présente chez 58% des patients avec ces anomalies septales contre 25% chez les patients sans (différence significative). Les auteurs concluent à une association vulnérabilité atriale et anomalie septale (FOP et ASIA) chez les patients avec un AVC cryptogénique. Il est probable que la fermeture du FOP n'aura aucune efficacité sur le risque de récurrence dans ces cas là.

7. Migraine et FOP

La migraine est une maladie neurologique commune affectant 8 à 13% de la population générale.^{80, 81} On décrit classiquement deux catégories de migraines, la forme commune (sans aura), et la forme avec aura. Un patient migraineux sur trois décrit une symptomatologie neurologique transitoire correspondant au tableau de migraine avec aura. Le mécanisme physiopathologique de ces événements n'est pas clairement élucidé. L'aura serait liée à un dérèglement transitoire du cortex cérébral secondaire à une dépression corticale propagée. Les neurones de certaines zones voient leur activité électrique disparaître de manière contemporaine à une réduction du débit sanguin locale de 20 à 30%.

Des études épidémiologiques récentes démontrent clairement une co-morbidité entre migraines et FOP et cette association semble d'autant plus forte avec la migraine avec aura.

Dans une étude prospective de 581 patients randomisés pour AVC cryptogénique, Lamy et al, retrouvaient une prévalence de patients migraineux de 27% parmi ceux avec un FOP et de 13% parmi ceux sans FOP.⁸² Deux études utilisant l'écho-doppler trans crânien ont mis en évidence une prévalence significativement plus élevée de shunt droit-gauche chez les patients migraineux avec aura (de 41 à 48%) comparée au groupe contrôle de patient non migraineux (de 16 à 20%).^{83, 84}

Schwerzmann et al, rapportent l'importance de la quantification du shunt droit-gauche dans l'association migraine avec aura et FOP. En effet, un shunt de petite taille était présent de manière identique dans le groupe contrôle et dans le groupe de patients migraineux. Par contre, un shunt droit-gauche moyen à large était significativement plus fréquent dans le groupe de patients migraine avec aura par rapport au groupe contrôle (38% vs 8%). A noter que dans cette étude la présentation clinique des patients migraineux était identique qu'ils aient ou non un FOP.⁸⁵

Il existe également une association significative entre migraine et AVC. Le risque d'AVC chez un patient migraineux, était corrélé à un odds ratio de 2 (95% CI 1,1-3,64) dans l'étude de Buring et al, avec un risque relatif d'AVC de 2,88 (95% CI 1,89-4,39) pour les migraines avec aura et de 1,56 (95% CI 1,03-2,36) pour les migraines sans aura.⁸⁶

L'ensemble de ces données suggère une relation pathogénique entre FOP et migraine. La dépression corticale propagée à la base de l'aura migraineuse pourrait être favorisée par la présence d'un FOP permettant le passage de substances vasoactives (normalement éliminées par le filtre pulmonaire) vers la circulation systémique. La sérotonine contenue dans le sang veineux ne passe pas normalement dans la circulation systémique, puisqu'elle est éliminée par une monoamine oxydase pulmonaire lors de son premier passage dans les poumons.⁸⁷ La sérotonine joue un rôle essentiel dans la genèse des crises migraineuses et son passage direct vers la circulation systémique à travers le FOP pourrait être une explication à l'association forte entre FOP et migraine. Une fois dans la circulation cérébrale, elle pourrait être à l'origine du déclenchement des crises migraineuses. Cependant, tous les patients ayant un FOP ne sont pas migraineux, suggérant la présence d'un tissu cible ayant une susceptibilité à répondre de manière anormale à des substances déclenchantes ou « trigger ». Des études rétrospectives montrant après fermeture percutanée du FOP une réduction significative ou une disparition complète du nombre de crises migraineuses confortent cette hypothèse (tableau 6).

Etudes	Nombre de patients migraineux	Age moyen	Nombre de patients migraineux avec aura	Durée moyenne du suivi (mois)	Résolution complète des crises migraineuses	Réduction de la fréquence des crises	Absence de changement
Wilmshurst et al ⁸⁸	21	NC	16(79%)	1,5 à 32	44% aura + 60% aura -	50% aura + 0 % aura -	6% aura + 40% aura -
Morandi et al ⁸⁹	17	48	9(58%)	6	29%	59%	12%
Schwerzmann et al ⁹⁰	48	49	37(77%)	21	NC	54% aura + 62% aura -	NC
Azarbal et al ⁹¹	37	NC	20(54%)	12	75% aura + 40% aura -	5% aura + 40% aura -	NC
Reisman et al ⁹²	57	47	39(68%)	8	54% aura + 62% aura -	14% aura + 15% aura -	32% aura + 23% aura -
Giardini et al ⁹³	35	45	35(100%)	21	83% aura +	8% aura +	8% aura +

Tableau 6 : Principales études sur l'évolution de la migraine après fermeture percutanée du FOP.

NC : non connu

Ces études épidémiologiques (tableau 6), sont limitées par leur caractère non randomisé, leur faible cohorte et l'absence de groupe contrôle. Cependant, toutes suggèrent que la fermeture percutanée du FOP permet de réduire de manière significative (diminution

du nombre de crises de 50%) ou de faire disparaître les crises migraineuses avec ou sans aura. Mais, étant donné la forte prévalence de FOP et de patients migraineux dans la population générale, ces résultats ne permettent pas d'envisager ni de justifier une fermeture endovasculaire comme traitement potentiel de la migraine.

L'étude MIST I multicentrique, prospective, randomisée et contrôlée (Wilmshurst et al) a été mise en place pour juger de l'efficacité et de la tolérance de la fermeture percutanée du FOP par rapport au traitement médical dans la prise en charge des migraines avec aura. Les résultats oraux de cette étude présentés en mars 2006 sont mitigés. Sur le plan observationnel, elle confirme la forte prévalence de FOP chez les patients migraineux avec plus de 60% de FOP et plus de 40% de FOP jugés larges (soit six fois plus que dans la population générale en ce qui concerne les FOP larges). Par contre la fermeture des FOP jugés larges ($9 \pm 3\text{mm}$) a posé de nombreuses complications non décrites jusqu'alors (shunt résiduel, tamponnade, effusion péricardique, saignement rétro-péritonéal, fibrillation auriculaire). De plus, le critère primaire d'élimination totale des migraines n'a pas été atteint. On observe néanmoins une réduction significative des patients chez qui les crises migraineuses ont été réduites de 50% (critère habituellement retenu pour l'évaluation des médicaments anti-migraineux). Une autre raison qui peut expliquer ces résultats un peu décevants de MIST est l'évaluation précoce des patients à 6 mois, le temps d'endothélialisation de la prothèse étant accompagné d'une hyperactivation plaquettaire⁹⁴ (avec libération possible de sérotonine) et d'une perméabilité résiduelle de la prothèse.

L'étude plus détaillée des résultats de MIST et les résultats de MIST II actuellement en cours aux USA permettront, peut être, de mieux préciser quels types de patients migraineux bénéficient d'une fermeture de leur FOP. MIST II est une étude prospective randomisée multicentrique en double aveugle qui étudie l'efficacité de la fermeture percutanée des FOP chez environ 600 patients migraineux avec un suivi à 1 an.

En attendant les résultats de ces études, il n'y a aucune indication à la fermeture percutanée des FOP chez le patient migraineux.

8. Diagnostic du FOP

La présence d'un FOP peut être diagnostiquée par l'échographie transthoracique (ETT), l'échographie transœsophagienne (ETO) et l'écho-doppler transcrânien (EDTC) associés à une épreuve de produit de contraste. Cette épreuve est devenue l'examen de choix pour évaluer la présence d'un FOP, en visualisant directement le shunt droit-gauche. Les produits de contraste utilisés pour détecter un shunt droit-gauche à travers un FOP sont à usage exclusivement droit, c'est-à-dire totalement évacués par le poumon. Il s'agit soit de produits commerciaux soit de solution salée mixée avec de l'air. Les bulles ainsi obtenues sont faites d'air et n'ont pas de coque, ce qui ne leur permet pas de franchir la barrière alvéolo capillaire. Elles sont de tailles extrêmement variables, mais produisent un contraste intense visible en imagerie standard et, encore mieux, en imagerie harmonique.

Quelque soit la méthode diagnostique utilisée, la détection du FOP est sensibilisée par la réalisation d'une manœuvre de Valsalva qui modifie les pressions intraventriculaires et favorise le shunt droit-gauche en augmentant les pressions au niveau des cavités droites. Plusieurs études ont confirmé l'importance de la réalisation d'une manœuvre de Valsalva qui augmente de manière significative la sensibilité du diagnostic de shunt droit-gauche à travers le FOP.⁹⁵⁻¹⁰⁰ L'injection de produit de contraste par voie fémorale, de réalisation moins aisée en pratique, s'avère plus sensible que la voie antécubitale. Elle utilise en effet le trajet de la veine cave inférieure avec un flux plus spécifiquement dirigé vers le septum interauriculaire.¹⁰¹

8.1 L'échographie de contraste

L'échographie avec utilisation de produit de contraste est une méthode utilisée par de nombreux auteurs et depuis de nombreuses années pour le diagnostic de FOP.^{102, 103} Cependant l'ETT utilisant l'imagerie fondamentale (ETTF) a une sensibilité significativement plus faible que l'ETO pour le diagnostic de shunt droit-gauche à travers un FOP. Le shunt interauriculaire est visualisé seulement dans 31% à 47% des shunts diagnostiqués à l'ETO en fonction des séries.^{102, 104, 105} Di Tullio et al ont retrouvé, dans une population d'AVC cryptogénique, 39% de FOP à l'ETO alors que dans cette même population l'ETT avec imagerie fondamentale n'en retrouvait que 18%, soit une sensibilité moitié moindre.¹⁰⁶

Cependant, l'ETT a l'avantage par rapport à l'ETO de pouvoir réaliser une manœuvre de Valsalva de qualité, expliquant certains shunts droit-gauche retrouvés à l'ETT ou à l'EDTC et non à l'ETO.^{107, 108}

L'imagerie harmonique est une modalité d'imagerie récente qui améliore la détection des agents de contraste.¹⁰⁹ Le principe de base est la capacité des microbulles à « résonner » sous l'effet de l'onde ultrasonore.

L'imagerie harmonique comparée au mode fondamental donne des images de meilleure qualité avec une meilleure visualisation des agents de contraste de tout type. Etant donné le caractère semi-invasif, coûteux et long de l'ETO, plusieurs études ont été mises en place pour comparer l'apport de l'ETT utilisant l'imagerie harmonique (ETTH) par rapport à l'ETO dans le diagnostic du FOP. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants :

- Clarke et al,¹¹⁰ retrouvent dans leur étude (n=110) une sensibilité identique entre l'ETO et de ETTH mais cette sensibilité n'est que de 80%. En effet sur 24 FOP diagnostiqués par au moins une des techniques d'imageries, 19 sont diagnostiqués à l'ETO et 18 le sont à l'ETTH.
- Madala et al, ont comparé l'ETO, EETH et ETTF dans une population de 64 patients. Ils considèrent l'ETO comme le « Gold standard » et retrouvent une sensibilité de 100% avec EETH et de 78% avec ETTF.⁹⁶
- Daniëls et al, dans une population de 256 patients, ont retrouvé 60 shunts droit-gauche diagnostiqués sur au moins une technique d'imagerie. Un FOP a été détecté à l'ETO chez 53 patients et à l'ETTH chez 55 patients. La sensibilité et la

spécificité de l'ETTH par rapport à l'ETO sont respectivement de 90,5% et 96,5%.⁹⁷

- Ha et al, sur 136 patients, retrouvent une sensibilité et une spécificité de 22,5% et 100% respectivement à l'EETF par rapport à l'ETO et de 62,5% et 100% à l'ETTH par rapport à l'ETO.⁹⁸
- Külh et al, ont évalué 111 patients avec un AVC cryptogénique à l'aide de ces trois techniques d'imagerie. Sur 57 patients avec shunt droit-gauche, l'ETO en a retrouvé 51, l'ETTH 52 et l'ETTF 32.⁹⁹
- Thanigaraj et al, avaient des résultats surprenants. En effet sur 94 patients, un shunt droit-gauche a été diagnostiqué chez 43 patients. L'ETO en a retrouvé 21 soit une sensibilité de 49%, et l'ETTH 41 soit une sensibilité de 95%.¹¹¹

Ces résultats soulignent la supériorité de l'imagerie harmonique par rapport à l'imagerie fondamentale dans le diagnostic de FOP avec utilisation de produit de contraste. Dans la plupart des études, cette nouvelle méthode d'imagerie permet d'approcher la sensibilité de l'ETO dans le diagnostic de shunt droit-gauche à travers un FOP.

Les auteurs soulignent également l'importance de la manœuvre de Valsalva qui augmente de manière significative le nombre de FOP diagnostiqués. Ils expliquent le nombre non négligeable de faux négatifs retrouvés à l'ETO par la difficulté de réalisation d'une manœuvre de Valsalva efficace (examen réalisé la plupart du temps sous sédation). Dans plusieurs études, les faux négatifs à l'ETTH sont corrélés de manière significative à la faiblesse de la fenêtre acoustique obtenue. Le plus souvent, ce sont les shunts de petites tailles qui ne sont pas diagnostiqués à l'ETTH alors que l'importance du shunt semble jouer un rôle moins évident en cas de faux négatif à l'ETO.

En conclusion, ces données suggèrent que si le seul objectif d'un examen est de rechercher la présence d'un shunt droit-gauche à travers un FOP, l'ETT avec imagerie harmonique, utilisation de contraste et manœuvre de Valsalva, peut remplacer l'ETO. En effet l'ETO est une technique invasive, coûteuse, et de réalisation plus longue mais qui pourra néanmoins compléter l'ETTH quand la fenêtre acoustique est de mauvaise qualité.

Par contre, lorsque le FOP est diagnostiqué, l'ETO reste un examen indispensable pour visualiser l'anatomie de la cloison inter auriculaire avant qu'un geste chirurgical ou percutané ne soit discuté.

De plus, dans le cadre du bilan d'un AVC, l'ETO a une rentabilité diagnostique supérieure à l'ETT quand celle-ci est normale. En tenant compte l'ensemble des sources

emboliques cardiaques ou aortiques potentielles, une cause est décelée par l'ETO deux fois plus fréquemment qu'à l'ETT.^{112, 113} Cette supériorité de l'ETO porte plus particulièrement sur la détection de thrombus dans l'oreillette gauche, de contraste spontané et d'athérome aortique.¹¹⁴ Une étude récente montre que la réalisation d'une ETO et son résultat influencent de manière significative la prise en charge des patients sur le plan thérapeutique.¹¹⁵

8.2 Protocole de détection du FOP à l'ETT

L'examen doit être réalisé avec un appareil d'échographie transthoracique utilisant l'imagerie d'harmonique et avec une épreuve de contraste au repos et après manœuvre de Valsalva. Le patient est placé en décubitus latéral gauche avec une perfusion intraveineuse de 20 G placée dans une veine antécubitale. Le contraste utilisé est une solution salée de macromolécules de type plasmion mixée avec de l'air : deux seringues de 10 ml sont préparées, une avec 9 ml de plasmion, l'autre avec 1ml d'air. Le contenu des deux est mixé pour obtenir 10 ml d'une solution homogène à injecter en bolus dans la veine.

Le test est réalisé deux fois séparément, une fois au repos, puis une seconde fois avec une manœuvre de Valsalva de 10 secondes, débutée cinq secondes après l'injection de produit de contraste.

Le recueil des données est réalisé en coupe quatre cavités apicales après réglage des gains pour optimiser la visualisation des structures cardiaques. Le diagnostic de FOP est posé si au moins une micro bulle est détectée dans l'oreillette gauche (OG) durant les trois premiers cycles cardiaques qui suivent l'opacification complète de l'OD par le produit de contraste. Le shunt est considéré comme petit si moins de dix bulles sont visualisées et large si plus de dix bulles sont visualisées.

8.3 EDTC

8.3.1 EDTC et shunt droit-gauche

Apparu en 1982, le doppler transcrânien est une technique ultra sonore, non invasive, permettant d'étudier directement la circulation des principales artères intracrâniennes. Ses principaux domaines d'application sont l'exploration de la circulation intracérébrale, permettant d'apprécier le retentissement hémodynamique des lésions artérielles cervicales, de rechercher des anomalies hémodynamique sur les artères de la base du crâne et d'évaluer le fonctionnement du polygone de Willis.

L'EDTC associée à une épreuve de contraste, a été décrite dans les années 90 par Teague et al,¹¹⁶ comme une méthode diagnostique possible pour la détection de shunt intra ou extra cardiaque droit-gauche. Cette méthode consiste à enregistrer par doppler pulsé des signaux transitoires de haute intensité dans l'artère cérébrale moyenne. L'enregistrement de ces signaux dans l'artère cérébrale moyenne correspond à la détection de microbulles initialement injectées en intraveineux. La détection d'une microbulle a une signature bien précise sur l'analyse spectrale : trait vertical centré sur un point de forte brillance. La traduction sonore est celle d'un son bref comparable à un gémissement ou un craquement.

De nombreuses études ont comparé la sensibilité et la spécificité de l'EDTC et de l'ETO pour le diagnostic de shunt droit-gauche (tableau 7). Elles concluent toutes à une excellente sensibilité de l'EDTC avec utilisation de contraste et manœuvre de Valsalva pour le diagnostic de shunt droit-gauche, sensibilité voisine de 100%, en comparaison de l'ETO considérée jusqu'alors comme le « gold standard ». La sensibilité de cet examen dépend du protocole et des critères diagnostiques utilisés. De nombreuses études ont été réalisées pour essayer d'améliorer la sensibilité de cet examen (tableau 11). L'EDTC permet également une quantification plus fiable et plus facile du shunt. En 2004, le Comité de l'Académie Américaine de Neurologie préconise l'EDTC dans la recherche d'un shunt droit-gauche (niveau de preuve A Classe II).¹¹⁷

Etudes	ETO (n /total)	EDTC (n/total)
Jauss et al ¹¹⁸	15/50	14/50
Job et al ¹¹⁹	58/137	65 /137
Klötzsch et al ¹⁰⁸	46/111	42/111
Di Tullio et al ¹⁰⁶	19/49	13/49
Horner et al ¹²⁰	25/45	24/45
Droste et al ¹²¹	31/81	31/81*
Droste et al ¹²²	21/58	37/58

Tableau 7 : Comparaison de l'EDTC avec l'ETO pour la détection de shunt droit gauche
n=nombre de FOP diagnostiqués

* utilisation Echovist 300 comme agent de contraste

8.3.2 Méthodologie de l'EDTC

Au cours d'une conférence de consensus de la Société Européenne de Neurosonologie,¹¹⁸ des recommandations ont été établies pour standardiser la procédure d'écho-doppler transcrânien pour le diagnostic de shunt droit-gauche selon la directive suivante :

« Le patient doit être en position allongée, avec une perfusion intraveineuse utilisant un cathéter de 18 G et placé dans la veine cubitale. L'artère cérébrale moyenne est monitorée en mode doppler transcrânien. Deux seringues de 10ml doivent être préparées, une avec 9ml d'une solution de sérum physiologique, l'autre avec 1ml d'air. Le contenu des deux est mixé avec l'aide d'un robinet à trois voies, pour obtenir 10ml d'une solution homogène, à injecter en bolus dans la veine. Une première injection est réalisée au repos. En cas absence de détection de microbulles dans des conditions de repos, le test doit être répété au cours d'une manœuvre de Valsalva. L'agent de contraste doit être injecté 5 secondes avant la manœuvre de Valsalva pour une durée totale de 10 secondes. Le patient doit débiter la MV sur ordre de l'examineur. L'efficacité de la MV peut être jugée par une réduction d'au moins un tiers de la vitesse systolique du flux de l'artère cérébrale moyenne. Chaque test, au repos, et au cours

d'une MV, doit être effectué séparément. La quantification du shunt peut être réalisée selon quatre niveaux : (1) 0 MB (résultats négatif) ; (2) 1-10 MBs (petit shunt) ; (3) >10 MBs (shunt moyen) ; (4) effet « douche » sans possibilité de comptage des bulles (shunt large) ».

Cette conférence de consensus a eu lieu en avril 1999, depuis de nombreux auteurs ont proposé des modifications pour optimiser l'utilisation de l'EDTC et augmenter sa sensibilité dans le diagnostic de shunt droit-gauche. Ces modifications sont résumées dans le tableau 8 et ont permis d'obtenir une sensibilité proche de 100% en comparaison avec l'ETO dans le diagnostic de shunt droit-gauche.

Cet examen a donc une valeur prédictive positive excellente et permet une quantification fiable et précise du shunt droit-gauche.

Par contre il n'a pas de valeur localisatrice et ne permet pas de distinguer les shunts droit-gauche secondaires à un FOP de ceux liés à des fistules pulmonaires artérioveineuses. De plus il ne permet pas une analyse anatomique du septum interauriculaire.

Modalité	Recommandation
Position du patient ¹²³	décubitus dorsal
Monitoring unilatéral ou bilatéral de l'ACM ¹²⁴	le monitoring bilatéral conduit à une meilleure sensibilité
Agent de contraste ¹²⁴⁻¹²⁶	300 est supérieur à la solution salée mixte
Volume de contraste injecté ¹²³	10 ml
Mode d'injection ^{124, 125}	bolus intraveineux dans une veine antécubitale dans un cathéter 21 G
Manœuvre de provocation ¹²⁵	la MV conventionnelle est supérieure à la toux et doit être répétée avant le test
Durée de la manœuvre de provocation ^{124, 126}	5 secondes, à débiter 5 secondes après le début de l'injection
Critère de positivité du test ^{124, 127, 128}	1 microbulle (MB) détectée suffit au diagnostic de shunt droite-gauche
Durée de la fenêtre de décompte des MBs ¹²⁵	40 secondes à partir de l'injection du contraste
Nombre de tests ¹²⁶	1 sans MV, un 2 ^{ème} avec MV ; si le test avec MV est négatif, il faut le répéter une fois
Quantification du shunt	a = pas de MBs, b = 1-20 MBs, c > 20 MBs, d = douche de MBs*
Différenciation entre shunt intra ou extra cardiaque ^{120, 124, 125}	impossible de faire cette différence de façon fiable

Tableau 8 : Recommandations pour augmenter la sensibilité de détection du shunt droit-gauche à l'EDTC.

* impossibilité de décompter les MBs sur le spectre doppler

En conclusion, avec un protocole optimal, l'EDTC peut avoir une sensibilité supérieure à l'ETO,^{121, 129} ceci pouvant être expliqué par la meilleure faisabilité de la manœuvre de Valsalva au cours de l'EDTC. La difficulté de réalisation de la manœuvre de Valsalva au cours de l'ETO explique les faux négatifs de l'ETO.

Souteyrand et al,¹²⁹ ont comparé dans leur étude ces trois modalités d'imagerie pour le diagnostic de FOP. Deux FOP sont retrouvés uniquement par l'ETTH et l'EDTC. L'EDTC permet de retrouver tous les FOP mais 4 tests positifs à l'EDTC sont négatifs avec l'ETTH et l'ETO, vraisemblablement en rapport avec la détection de shunt extracardiaque (fistule artérioveineuse pulmonaire). Les auteurs concluent que si l'objectif de l'examen est la détection d'un FOP, coupler l'ETT et l'EDTC est aussi bien, voire mieux, que l'ETO seule.

8.4 IRM cardiaque

L'IRM est une méthode d'imagerie cardiaque non invasive permettant de décrire avec précision l'anatomie et la fonction cardiaque ainsi que les valeurs hémodynamiques chez les patients avec atteinte des structures cardiaques.¹³⁰ Une étude sur une petite population de 20 patients a mis en évidence une concordance de 100% entre IRM cardiaque et ETO dans la détection du FOP et de l'ASIA ; ces deux examens utilisant un produit de contraste.¹³¹ Nusser et al,¹³² dans une étude portant sur 75 patients n'ont pas confirmé ces résultats. En effet, seuls 66,6% des shunts considérés comme importants ou moyens à l'ETO ont été diagnostiqués à l'IRM, alors que seuls 37,3% des shunts considérés comme minimes à l'ETO ont été retrouvés à l'IRM. L'IRM a également un faible rendement dans le diagnostic d'ASIA puisque sur 75 patients, 47 ASIA ont été retrouvés à l'ETO (62,7%), et seulement 28 (37,3%) à l'IRM.

III FOP et AVC cryptogénique : prévention secondaire

Les modalités thérapeutiques actuellement à notre disposition pour prévenir le risque de récurrences d'AVC, chez les patients avec FOP et AVC cryptogénique sont : le traitement médical par anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires, le traitement par fermeture percutanée et le traitement par fermeture chirurgicale du FOP.

Il n'existe actuellement aucune étude randomisée comparant ces différentes thérapeutiques chez des patients avec AVC cryptogénique et FOP. Les études réalisées sont le plus souvent observationnelles. Leur analyse et leur comparaison sont difficiles sans inclure de nombreux biais. Il existe des disparités dans la définition d'une récurrence d'évènement cérébral vasculaire ischémique. Les critères diagnostiques des anomalies du septum interauriculaire ne sont pas uniformes, les évaluations cliniques et échographiques ne sont généralement pas réalisées en aveugle, et les données concernant la présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou l'association à d'autres traitements préventifs ne sont pas toujours précisées. Cependant, certaines études ont suggéré une meilleure protection contre le risque de récurrence d'AVC avec la fermeture percutanée du FOP. Cela concerne sans doute certains sous groupes de patients à très haut risque de récurrence, mais une étude randomisée est indispensable pour vérifier ces données et déterminer les patients qui pourraient bénéficier d'une fermeture percutanée.

Deux études récentes montrent que dans la population générale la présence d'un FOP et/ou d'un ASIA n'est pas associée à une augmentation du risque d'AVC ischémique.^{51, 52} Ces données suggèrent qu'il n'est pas licite, en terme de bénéfice/risque, de proposer à ces patients une prise en charge thérapeutique en prévention primaire, la « question » ne se pose alors qu'en prévention secondaire.

1. Traitement médical

1.1 Récurrence sous traitement médical

Le Comité de l'Académie Américaine de Neurologie a publié en 2004,¹³³ une méta-analyse pour essayer de répondre à plusieurs questions dont la suivante :

« Est-ce que la présence d'un FOP ou d'un ASIA en cas d'AVC cryptogénique augmente le risque de récurrence d'AVC, chez des patients sous traitement médical ? »

Sur 129 études publiées, 4 ont été sélectionnées pour leur niveau de pertinence en rapport à cette question : l'étude de Mas et al,⁵ et l'étude PICSS de Homma et al,³⁶ ont été considérées comme classe I de pertinence ; l'étude de De Castro et al,⁵⁵ a été considérée comme classe II (non réalisée en double aveugle) et l'étude de Bogousslavsky et al,¹³⁴ a été considérée comme classe IV (absence de comparaison avec un groupe contrôle de patients sans anomalie septale).

Le risque annuel de récurrence d'AVC (associé ou non au risque de décès) dans les deux études de classe I de pertinence n'est pas statistiquement différent entre le groupe de patients avec FOP (sans ASIA) et le groupe de patients sans FOP.^{5, 36} La méta analyse des résultats de ces deux études retrouve un risque relatif de décès ou de récurrence d'AVC de 0,96 (0,59-1,55) pour les patients avec FOP comparés à ceux sans FOP. L'étude de De Castro et al retrouve des résultats similaires, c'est-à-dire l'absence de différence statistiquement significative entre les patients avec FOP et les patients sans FOP pour le risque de récurrence d'AVC et de décès.⁵⁵

Ces résultats montrent que la présence d'un FOP seul n'influence pas le risque de récurrence d'AVC ou de décès. Cependant, une petite augmentation ou une petite baisse du risque ne peuvent-être exclues sur ces données. Dans toutes ces études, le groupe contrôle est composé de patients avec AVC cryptogénique et sans anomalie du SIA. Ces patients sont probablement à plus haut risque de récurrence d'AVC ou de décès que la population générale et ce potentiellement en rapport avec des anomalies ou des facteurs de risque d'AVC non connu. Si ces suppositions sont justes, on peut être amené à conclure de manière inexacte qu'il n'y a pas de risque associé à la présence d'un FOP.

Il n'y a actuellement pas suffisamment de données dans la littérature pour estimer le risque de récurrence d'AVC ou de décès en cas d'ASIA isolé. Seuls 10 patients étaient inclus

avec un ASIA isolé dans l'étude de Mas et al, et les données concernant ces patients n'étaient pas précisées dans PICSS.

Mas et al ont montré une augmentation significative du risque de récurrence d'AVC en cas d'association FOP/ASIA par rapport aux patients avec FOP seul (tableau 5). Cette augmentation n'est pas retrouvée dans l'étude PICSS pour des raisons déjà évoquées. Le traitement médical seul chez le sujet jeune avec FOP et ASIA n'est donc pas satisfaisant puisqu'il est associé à un haut risque de récurrence (5,2% de risque annuel contre 1,4 en cas de FOP seul).

Homma et Sacco ont fait une revue de la littérature de 1990 à 2005, concernant le risque de récurrence d'AVC chez des patients avec FOP et AVC cryptogénique et pris en charge médicalement soit par Aspirine soit par Warfarine.¹³⁵ Un total de 943 patients était considéré dans leur analyse, résumée dans le tableau 9. Les anomalies associées de la cloison interauriculaire n'étaient pas précisées. La moyenne d'âge des patients était de 45 ans, et la durée moyenne du suivi de 33 mois. Les traitements utilisés pour la prévention secondaire étaient l'Aspirine ou la Warfarine. Le risque annuel de récurrence d'AVC était de 1,98% (95% CI, 1,48-2,60), et celui de récurrence d'AVC ou de décès était de 3,12% (95% CI, 2,32-4,11). Le risque de récurrence d'événements était variable d'une étude à l'autre. Ceci peut-être expliqué en partie par l'âge variable des patients dans les différentes séries : en effet, l'analyse rétrospective de l'étude PICSS (« PFO in Cryptogenic Stroke Study ») a montré que le risque de récurrence d'événements cérébraux vasculaires est significativement plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans.¹³⁶

Le diagnostic de récurrence d'AVC ou d'AIT dans la plupart des études était jugé cliniquement ou par appel téléphonique par un neurologue. L'imagerie cérébrale n'a pas été utilisée de manière systématique dans ces études.

Etudes	Patients (n)	Age (moyenne)	Suivi (mois)	AVC	AVC ou AIT	AVC ou décès
Hausmann et al ³²	44	46	59	1	3	-
Homma et al ³⁶	98	55	22	10	18	14
Hanna et al ¹³⁷	13	43	27	0	0	-
Mas et Züber ¹³⁸	107	39	22	2	5	-
Bogousslavsky et al ¹³⁴	129	44	36	8	16	13
Cujec et Mainra ¹³⁹	52	38	46	7	19	-
De Castro et al ⁵⁵	74	53	31	5	8	10
Mas et al ⁵	267	40	38	12	21	13
Nedeltchev et al ¹⁴⁰	159	51	29	7	21	-
Total	943	45	33	52	59	50
Evénement pour 100 patients/année				1,98	4,22	3,12
95% CI				(1,48-2,60)	(3,43-5,01)	(2,32-4,11)

Tableau 9 : suivi des patients, avec FOP et AVC cryptogénique, sous traitement médical

Il n'existe pas dans la littérature d'étude évaluant le risque de récurrence d'AVC ou de survenue de décès chez des patients avec AVC cryptogénique, FOP et/ou ASIA, et sans traitement.

1.2 Comparaison antiagrégant plaquettaire versus anticoagulant

L'étude PICSS³⁶ a été mise en place en collaboration avec l'étude WARSS⁵⁹ (Warfarine Aspirin Recurrent Stroke Study) pour le recrutement et le suivi des patients. Cependant PICSS a été conçue et administrée indépendamment de WARSS et les hypothèses ont été définies avant l'initialisation de l'étude. WARSS est une étude multicentrique (48 centres) en double aveugle et randomisant 2206 patients avec un AVC traités soit par Aspirine soit par Warfarine et suivis sur une période de 24 mois avec comme critère primaire de suivi la récurrence ischémique et la survenue de décès. Tous les patients de l'étude PICSS ont été inclus dans WARSS. PICSS est également une étude multicentrique (42 centres) qui évalue à l'ETO la cloison interauriculaire des patients randomisés en un groupe traité par Aspirine et un groupe traité par Warfarine. Ces patients ont été suivis sur 24 mois avec les mêmes critères primaires que dans l'étude WARSS (récurrence AVC et survenue de décès). L'objectif de PICSS est d'évaluer le traitement médical dans une population d'AVC avec un FOP. Sur les 630 patients inclus pour AVC, 312 étaient randomisés pour la warfarine et 318 pour l'aspirine. Toujours sur les 630 patients inclus, 265 étaient considérés comme cryptogénique et 365 étaient de cause connue. L'étude PICSS est la seule étude dans la littérature à avoir comparé de manière randomisée l'Aspirine et la Warfarine dans une population d'AVC cryptogéniques. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (FOP ou absence de FOP) en terme de réduction du risque de récurrence ou de survenue de décès, et ce quel que soit le sous-groupe AVC (cryptogénique ou de cause connue). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour les critères primaires entre les patients traités par Aspirine et ceux traités par Warfarine. Les résultats (tableau 10) retrouvent une tendance non significative au bénéfice des AVK par rapport à l'Aspirine dans la cohorte de patients AVC cryptogénique. Les données de cette étude sont insuffisantes pour comparer ces traitements chez les patients avec FOP et ASIA (7 décès où récurrence d'AVC sur 44 patients avec FOP/ASIA).

Taux de récurrence				
	Warfarine	Aspirine	Hazard Ratio (95% CI)	P
Ensemble de la cohorte PICSS				
Avec FOP (n=203)	16,5% (n=97)	13,2% (n= 106)	1,29 (0,63-2,64)	0,49
Sans FOP (n=398)	13,4% (n=195)	17,4% (n =56)	0,80 (0,49-1,33)	0,40
AVC cryptogénique				
Avec FOP	9,5% (n=42)	17,9% (n=56)	0,52 (0,16-1,67)	0,28
Sans FOP	8,3% (n=72)	16,3% (n=80)	0,50 (0,19-1,31)	0,16

Tableau 10 : Récurrence d'AVC ou survenue d'un décès sur deux ans de suivi dans l'étude PICSS.³⁶

Bogousslavsky et al,¹³⁴ ont étudié de manière prospective une cohorte de 120 patients avec AVC cryptogénique et FOP. Le traitement par Aspirine ou Warfarine était donné en fonction de l'appréciation du clinicien (étude non randomisée). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux types de traitement. Mais, le peu d'événements survenus dans cette cohorte (8 AVC et 5 décès sur 140 patients sur 3 ans de suivi) ne permet pas de juger d'une différence d'efficacité entre Aspirine et Warfarine.

Une méta-analyse de 2001,¹⁴¹ composée de 5 études rétrospectives retrouve une supériorité du traitement anticoagulant sur les antiagrégants plaquettaires pour la prévention de la récurrence d'un AVC (OR, 0,37 ; CI 95%, 0,23-0,60) dans une population AVC cryptogénique et FOP. Ces résultats sont à prendre avec précaution pour diverses raisons : la mise en place du traitement était à l'appréciation du clinicien, les traitements en « crossover » étaient fréquents, et l'évaluation des différents événements n'était pas réalisée en aveugle.

Une étude récente de Casaubon et al,¹⁴² a évalué de manière prospective une cohorte de 121 patients avec AVC cryptogénique et FOP. Les patients dans le groupe antiagrégant plaquettaire avaient un risque significativement plus élevé pour le critère combiné AVC, AIT,

décès de cause vasculaire et une tendance à faire plus de récurrence d'AVC que les patients du groupe AVK ($p=0,072$). Cependant, le choix du traitement était à nouveau laissé à l'appréciation du clinicien, rendant les groupes peu homogènes et les résultats difficiles à interpréter.

Concernant les effets indésirables, l'étude PICSS a rapporté un taux significativement élevé d'événements secondaires.³⁶ Le taux d'hémorragie majeure (intracrânienne ou nécessitant une transfusion) était de 1,78 événements pour 100 patients-années dans le groupe traité par Warfarine et de 1,91 événements pour 100 patients-année dans le groupe traité par Aspirine (OR=0,93, $p=1,0$). Le taux d'événements hémorragiques mineurs était significativement plus élevé dans le groupe de patients traité par Warfarine (22,9 événements/100 patients-année) par rapport au groupe traité par Aspirine (8,66 événements/100 patients-année) (OR=2,64, $P<0,001$). Bogousslavsky et al, n'ont pas rapporté d'hémorragie majeure dans leur cohorte (mais pas de définition précise du terme « hémorragie majeure »). Par contre, dans le groupe de patients traité par Warfarine on retrouvait un taux significativement plus élevé d'hémorragie mineure (2,4 événements/100 patients-année), par rapport au groupe traité par Aspirine.¹³⁴

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument dans la littérature pour préférer le traitement anticoagulant au traitement antiagrégant dans la prévention secondaire du risque de récurrence d'AVC ou de survenue de décès dans une population d'AVC cryptogénique avec FOP et /ou ASIA. Même si certaines données font penser à une meilleure efficacité des anticoagulants, celles-ci sont à prendre avec précaution. De plus, on a pu voir que le traitement par anticoagulant était associé à un risque de survenue d'effets indésirables supérieur à celui du traitement antiagrégant plaquettaire.

2. Traitement par fermeture chirurgicale

Homma et Sacco,¹³⁵ ont publié une revue de tous les articles de 1990 à 2005, concernant le risque de récurrence d'AVC chez des patients avec FOP et AVC cryptogénique et pris en charge par fermeture chirurgicale.¹⁴³⁻¹⁴⁷ Un total de 161 patients a été considéré dans cette analyse avec une moyenne d'âge de 43 ans, et un suivi moyen de 22 mois. Le risque annuel de récurrence d'AVC était de 0,34% (95% CI, 0,01-1,89), et celui d'AVC ou de décès de 0,85% (95% CI, 0,10-3,07). Cependant le nombre de patients dans cette analyse est faible en raison de l'apparition dans les années 90 des procédures de fermeture du FOP par voie percutanée, dont les progrès et les résultats ont rapidement supplanté les procédures par fermeture chirurgicale. De plus, la suture chirurgicale du FOP se réalise du côté droit du septum interauriculaire et laisse une sorte de « couloir » à gauche qui correspond à un cul de sac (sorte « auricule like ») où des thrombus peuvent potentiellement se former.

3. Traitement par fermeture percutanée du FOP

3.1 Récurrence après fermeture percutanée

La fermeture percutanée du FOP est une technique de cathétérisme basée sur l'utilisation de prothèses d'occlusion du septum interauriculaire. Cette technique est apparue grâce à l'avènement de prothèses utilisées en cardiologie pédiatrique dans la fermeture des communications inter auriculaire type Ostium Secundum. Depuis le début des années 90, ces procédures se sont progressivement généralisées. Les premières fermetures de FOP ont été publiées en 1992,¹⁴⁸ et leur faisabilité et leur sûreté ont depuis été mises en évidence par de nombreux auteurs.¹⁴⁸⁻¹⁶⁰ Cependant l'efficacité de cette procédure, comme alternative ou en adjonction au traitement médical en prévention secondaire des patients pris en charge pour AVC cryptogénique avec FOP, est à l'heure actuelle très discutée.

Homma et Sacco,¹³⁵ ont publié une revue de tous les articles de 1992 à 2005, concernant le risque de récurrence d'AVC chez des patients avec FOP et AVC cryptogénique pris en charge par fermeture percutanée. L'analyse des événements après fermeture percutanée (tableau 11) a été réalisée selon les mêmes critères que celle étudiant les événements sous traitement médical (tableau 9). Un total de 1430 patients était considéré dans cette analyse. Les anomalies associées de la cloison interauriculaire n'ont pas été précisées. L'âge moyen des patients était de 46 ans et la durée moyenne du suivi de 18 mois. L'utilisation d'Aspirine ou de Wafarine après la fermeture était variable en fonction des études. En tout il y a eu 4 AVC, 4 décès et 4 accidents ischémiques transitoires. Après fermeture percutanée, le risque annuel d'AVC était de 0,19% (95% CI, 0,05-0,49), et celui d'AVC ou de décès de 1,15% (95% CI, 0,46-2,37). Les patients ont été suivis cliniquement ou par appel téléphonique (aucune étude n'a utilisé de manière systématique l'imagerie cérébrale pour le suivi).

Certains investigateurs ont mis en évidence une plus grande incidence de récurrence d'AVC en cas de persistance d'un shunt résiduel après la procédure d'occlusion (risque relatif = 4,2 ; 95% CI, 1,1-17,8).^{154, 161} Ces données n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs,^{150, 151, 157} ni par les résultats de la méta analyse de Khairy et al.⁶

Etudes	Patients (n)	Age (moyenne)	Suivi (mois)	AVC	AVC ou AIT	AVC ou décès
Bridges et al ¹⁴⁸	36	39	8	0	4	-
Ende et al ¹⁴⁹	10	40	32	0	0	-
Hung et al* ¹⁵⁰	28	46	31	0	3	2
Sievert et al ¹⁵¹	281	47	12	2	7	2
Beitzke et al ¹⁵²	162	40	19	0	3	-
Butera et al ¹⁵³	35	48	12	0	0	-
Wahl et al ¹⁵⁴	152	59	20	1	6	-
Martin et al* ¹⁵⁵	110	47	28	1	1	3
Du et al ¹⁵⁶	18	42	26	0	0	-
Braun et al ¹⁵⁷	276	45	15	0	8	-
<i>Bruch et al¹⁵⁸</i>	<i>66</i>	<i>48</i>	<i>20</i>	0	0	-
Onorato et al ¹⁵⁹	256	48	19	0	0	-
Total	1430	46	18	4	36	7
Evénements pour 100 patients/année				0,19	1,61	1,15
95% CI				(0,05-0,49)	(1,13-2,4)	(0,46-2,37)

*nombre de patients ajustés

Tableau 11 : Suivi des patients, avec FOP et AVC cryptogénique, après fermeture percutanée.

3.2 Type de prothèse utilisée

Les fermetures percutanées de FOP ont été initiées dans les années 1990 et il est aujourd'hui possible d'utiliser une dizaine de prothèses différentes (Figure 10). Elles sont spécifiquement développées pour la fermeture des FOP et validées dans cette indication.¹⁶²

La prothèse PFO-Star n'existe plus, elle est remplacée par la prothèse Cardia Intra Sept. Pour cette nouvelle prothèse les baleines côté gauche sont désormais couvertes par un patch qui limite les risques de thrombose sur prothèse.

Les principales prothèses sont la prothèse Cardia Intra Sept, la prothèse Helex, la prothèse Amplatz PFO et la prothèse CardioSeal. Elles sont toutes constituées de deux éléments :

- deux patches de dacron suturés sur deux ombrelles pour la CardioSeal, la CardioStar et la Cardia Intra Sept,
- deux armatures spiralées enduites d'un film de Polytetrafluoroéthylène (PTFE) pour la prothèse Helex,
- deux disques constitués de multiples fils de Nitinol (métal à mémoire) et reliés par un fin pont pour la prothèse Amplatz PFO

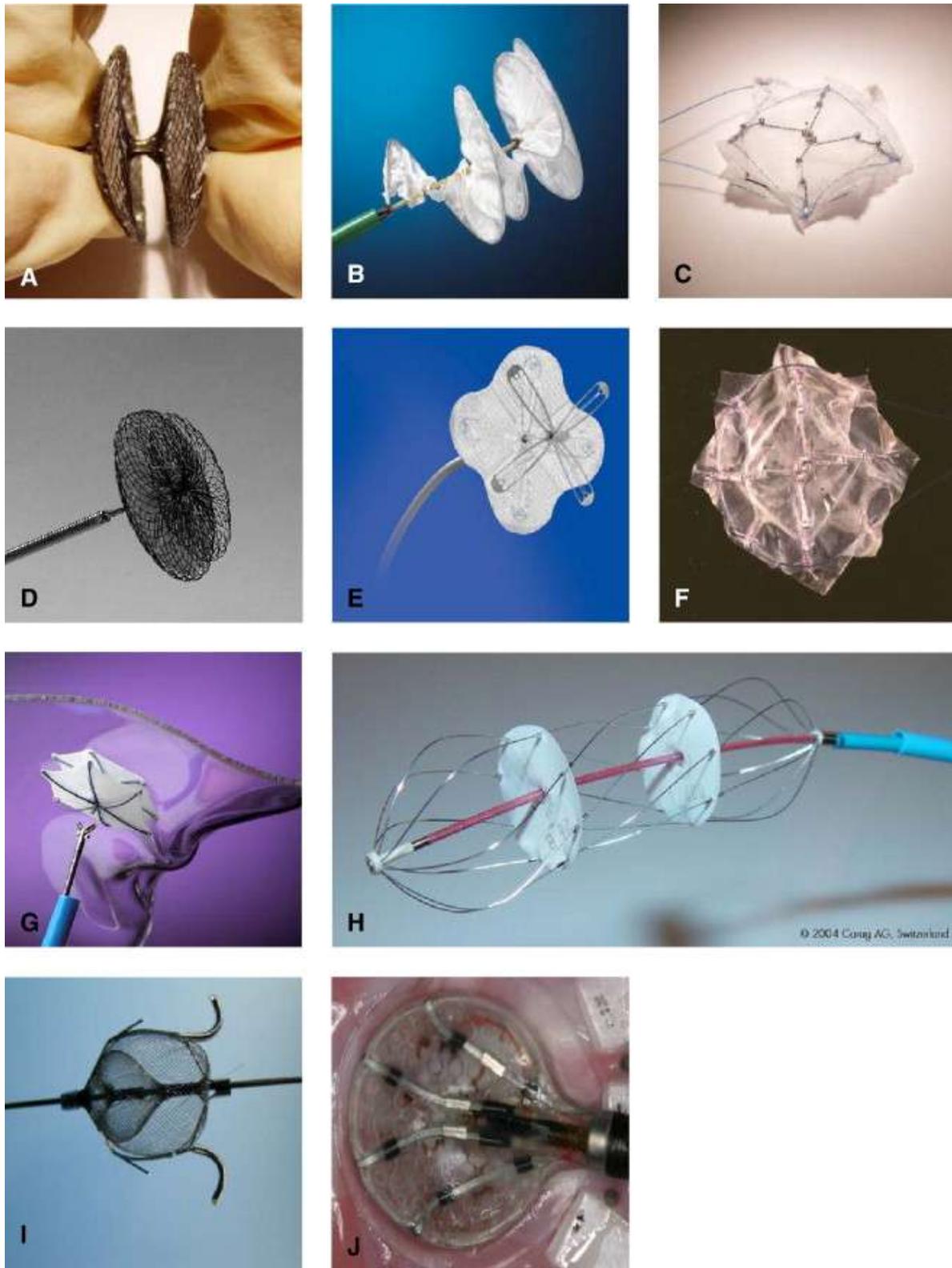


Figure 10 : Prothèses disponibles pour l'occlusion des FOP. (A) Amplatz PFO. (B) Helex. (C) CardioSEAL-STARflex. (D) Occlutech PFO. (E) Premere. (F) BioSTAR. (G) IntraSept. (H) Solysafe. (I) SeptRX. (J) PFX.¹⁶³

3.3 Technique d'implantation de la prothèse

Les premières fermetures de FOP ont été publiées en 1992.¹⁴⁸ Elles peuvent être réalisées sous anesthésie locale dans une salle de cathétérisme cardiaque. Cependant de nombreux auteurs utilisent l'ETO pour guider l'implantation de la prothèse, nécessitant une anesthésie générale pour le confort du patient. On utilise un accès veineux fémoral, sous couvert d'une anticoagulation à l'héparine contrôlée par le Temps de Céphaline Activée (TCA). Depuis 2001 le sulfate de protamine n'est plus utilisé pour antagoniser l'héparine car il augmente le risque de thrombose de prothèse sans diminuer significativement le risque hémorragique (rapport bénéfice/risque défavorable).¹⁶⁴ La preuve du shunt droit-gauche peut être faite en réalisant en cours de procédure, soit une échographie transoesophagienne, soit une angiographie de la cloison interauriculaire. Cette dernière technique met en évidence la présence d'une « poche » dans la cloison interauriculaire terminée par un orifice plus ou moins grand du côté de l'oreillette gauche (la taille de cette orifice permet d'avoir des indications sur la taille de la prothèse à utiliser). Après ponction fémorale un cathéter coronaire type multi-purpose est utilisé pour traverser le septum et cathétériser la veine pulmonaire supérieure gauche. Il est ensuite réalisé un changement sur guide 260 cm contre une gaine de Mullins 11 à 12 French en fonction de la taille de la prothèse. Le dilateur est retiré pour permettre la purge de la gaine de Mullins dans l'oreillette droite avant le franchissement du septum interauriculaire pour éviter un embolie systémique. Puis l'extrémité distale de la sonde de Mullins est mise en place dans l'oreillette gauche. Après élimination minutieuse de toute bulle d'air, la prothèse est introduite dans la sonde de Mullins. Si le principe de mise en place est la même pour l'ensemble de ces prothèses, le système de largage dépend du type de prothèse utilisé (cf page 79-80). La prothèse est poussée le long du cathéter dont l'extrémité est ouverte dans l'oreillette gauche. La partie gauche et distale est déployée dans l'oreillette gauche, puis appliquée contre le septum interauriculaire par traction du cathéter et de la prothèse. Le retrait du cathéter seul permet de déployer la portion droite proximale. Le positionnement final ainsi que la présence d'un éventuel shunt peuvent être contrôlés par l'ETO pendant la procédure.

3.4 Complications de la fermeture percutanée

3.4.1 Complications générales

Une méta-analyse regroupant les études par fermeture percutanée du FOP distingue les complications majeures et les complications mineures.⁶ Les complications majeures incluent le décès, les hémorragies majeures, la tamponnade, la nécessité d'une chirurgie cardiaque urgente et l'embolie pulmonaire fatale. Ces complications majeures surviennent dans 1,5% des cas (total de 1355 procédures). Les complications mineures regroupent les tachycardies supraventriculaires, les hémorragies ne nécessitant pas de transfusion, le bloc auriculo-ventriculaire transitoire, les modifications transitoires du segment ST, les fractures de prothèses, les thromboses de prothèse, les embolisations de prothèse, la formation de fistules artério-veineuses et l'hématome au point de ponction fémorale. Ces complications sont survenues dans 7,9% des cas.

Les études récentes sur la fermeture percutanée du FOP mettent en évidence des taux de complications moindres : Wahl et al avaient environ 3% de complications mineures (141 procédures). Les événements indésirables avec les anciennes prothèses reflètent en partie la courbe d'apprentissage. De plus, les nouvelles prothèses sont moins à risque d'embolisation ou de fracture et offrent un meilleur taux de fermeture complète.^{154, 155, 161, 165}

3.4.2 Thrombose de prothèse

Krumsdorf et al,¹⁶⁴ ont étudié le devenir de 1000 patients dont le septum interauriculaire a été occlu par voie percutanée en réalisant une ETO 4 semaines et 6 mois après la procédure. Le diagnostic de thrombose de prothèse a été porté chez 20 patients (2%). Aucune thrombose de prothèse n'a pu être détectée à l'ETT. Ce risque était significativement plus important pour certains types de prothèses. En effet l'incidence était de 7,1% pour la prothèse CardioSeal, de 5,7% pour la prothèse StarFlex, de 6,6% pour la prothèse PFO-Star (ancien modèle avec baleines non couvertes), de 0,8% pour la prothèse Helex et de 0% pour la prothèse Amplatzer (tableau 12).

Les deux seuls facteurs de risque indépendants de thrombose de prothèse retrouvés étaient la persistance d'un ASIA et la survenue d'une fibrillation auriculaire.

Type d'occluder	n	Thrombus à l'ETO (% , n)	
		4 semaines	6 mois
CardioSEAL	27	7,1% (n=1)	0%
StarFLEX	142	5,7% (n=6)	0%
PFO-Star*	127	6,6% (n=5)	1,5% (n=1)
Helex	161	0,8% (n=1)	0%
Amplatzer	418	0%	0,3% (n=1)
Autres	125	0,8% (n=1)	0,8% (n=1)

Tableau 12 : Risque de thrombose de prothèse en fonction du type de prothèse.¹⁶⁴

Une thrombose de prothèse a été observée chez 14 patients à 4 semaines, chez 3 patients à 6 mois, chez 2 patients après 1 an et chez 1 patient après 5 ans. La différence entre la prothèse Amplatzer et les autres prothèses StarFLEX, PFO-Star et CardioSEAL est statistiquement significative.

Jusqu'en octobre 2001 (soit 817 procédures sur 1000) l'héparine utilisée pendant la procédure était antagonisée par du sulfate de protamine à la fin de cette même procédure (d'où une augmentation importante du risque de thrombose de prothèse).

Dans une étude récente Dorenbeck et al,¹⁶⁶ ont réalisé une IRM cérébrale avant et juste après la procédure de fermeture d'un FOP, afin de rechercher des évènements emboliques silencieux au décours de cette procédure. Des lésions microemboliques récentes ont été mises en évidence chez 3 des 35 patients étudiés. Deux de ces trois patients étaient parfaitement asymptomatiques. Ces AVC sont probablement liés à la formation de micro thrombus sur la prothèse ou à la mobilisation d'un thrombus dans le FOP (thrombus in situ) pendant la procédure.

3.4.3 Shunt résiduel après fermeture

Dans la plupart des études, l'obtention d'une occlusion complète est la règle, et la présence d'un shunt résiduel à distance de la procédure (supérieur à 6 mois) est rare et varie entre 0 et 15 %.¹⁴⁸⁻¹⁵⁹ Cependant, dans de nombreuses études, c'est l'ETT qui est utilisée pour évaluer la présence ou non d'un shunt résiduel.^{148, 151, 155, 158} De plus, une épreuve de contraste n'est pas systématiquement réalisée, certains auteurs utilisant le doppler couleur pour le diagnostic de shunt résiduel.¹⁵⁰ On sait que l'ETT sans utilisation de l'imagerie harmonique est significativement moins sensible que l'ETO dans la détection du shunt droit-gauche et que la recherche de ce shunt sans contraste est associée à une sensibilité médiocre.

Dans la plupart des études, les critères précis d'occlusion complète du FOP ne sont pas rapportés et dans d'autres, les données concernant la présence d'un shunt résiduel ne sont pas disponibles.^{159, 165} Anzola et al,¹⁶⁷ sont les premier auteurs à avoir utilisé le doppler transcrânien pour contrôler les procédures de fermeture de FOP. Ils retrouvent un shunt résiduel dans 9% (9/103) des cas à 1 an, mais ils considèrent la présence d'un shunt résiduel uniquement quand plus de 10 microbulles sont détectées. Pour toutes ces raisons, l'estimation précise du succès de la procédure en terme d'occlusion complète est à prendre avec beaucoup de précaution. Par exemple, l'étude de Schwerzmann et al,¹⁶⁸ trouve 34% (34/100) de shunt résiduel à l'ETO avec utilisation de contraste et réalisation d'une manœuvre de Valsalva à 6 mois de la procédure de fermeture. Wahl et al,¹⁵⁴ ont évalué leurs patients avec l'ETO et épreuve de contraste. L'absence de shunt à 6 mois était démontrée chez 86% (120/187) des patients avec un FOP seul et chez 85% (141/220) des patients avec un FOP associé a un ASIA. Les données contrastent avec celles d'autres auteurs qui décrivent entre 0 et 4 % de shunt résiduel.^{148, 155, 158}

Les données sont donc extrêmement variables selon les méthodes utilisées pour la recherche ultrasonore de la persistance d'un shunt droit-gauche à l'étage auriculaire. Seule l'utilisation de l'ETO ou de l'ETT avec imagerie harmonique et couplée au doppler transcrânien avec une épreuve de contraste réalisée au repos et après manœuvre de Valsalva, permet de conclure de manière fiable à l'absence de shunt résiduel et à la fermeture complète de la cloison interauriculaire.

4. Comparaison des différents traitements

Il n'existe aucune étude dans la littérature comparant de manière prospective et randomisée les différentes modalités thérapeutiques. Mais comme nous avons pu le voir, on retrouve des données concernant les différentes approches thérapeutiques des patients pris en charge avec AVC cryptogénique et FOP.

En utilisant les données de Homma et al précédemment décrites,¹³⁵ on constate que la fermeture percutanée du FOP est associée de manière significative à une diminution du risque d'évènement pour toutes les comparaisons (récidive d'AVC, récidive d'AVC ou d'AIT, récidive d'AVC ou décès). Ces données sont résumées dans les tableaux 10 et 12 (données non randomisées).

Khairy et al,⁶ suggèrent également dans leur méta-analyse un bénéfice potentiel de la fermeture percutanée du FOP par rapport au traitement médical dans la prévention du risque de récidive d'AVC ou de décès. En effet, l'analyse des résultats des patients pris en charge médicalement retrouvait une incidence d'AVC ou d'AIT dans la première année de suivi de 3,8% à 12%. Cette même incidence variait de 0 à 4,9% pour les patients pris en charge par fermeture percutanée de leur FOP.

Cependant, dans ces deux méta-analyses essentiellement basées sur des données rétrospectives, les deux groupes de patients n'étaient pas comparables et les critères d'inclusion ainsi que les définitions des évènements n'étaient pas uniformes. Le suivi clinique des patients n'était pas toujours réalisé en aveugle et on peut se poser la question de « l'effet placebo » de la mise en place de la prothèse pour l'examineur. Les patients du groupe « traitement médical » avaient des facteurs de risque cardiovasculaires plus fréquents (diabète et tabagisme en particulier) et leur âge moyen était plus élevé. On peut également penser que les séries sur la fermeture percutanée de FOP ayant des données favorables ont été plus facilement rapportées et publiées. Par contre, la présence de multiples évènements cérébraux vasculaires ou des antécédents d'AVC ou d'AIT était plus souvent retrouvée dans le groupe de patients « fermeture percutanée », suggérant un groupe à plus haut risque de récidive. Il faut noter que la proportion d'ASIA était identique dans les deux groupes des méta-analyses.

On ne peut pas tirer de conclusion directe de ces données. Néanmoins, elles suggèrent qu'une proportion non négligeable de récurrences d'AVC pourrait être prévenue par l'occlusion

du FOP par voie endovasculaire. Cela incite à la réalisation d'études prospectives, randomisées et en double aveugle comparant les différentes modalités thérapeutiques.

Deux études récentes prospectives mais non randomisées suggèrent également la supériorité de la fermeture percutanée du FOP par rapport au traitement médical.

Ainsi Schuchlenz et al,¹⁶⁵ ont étudié 280 patients avec AVC cryptogénique et FOP. Soixante six ont reçu un traitement par antiagrégant plaquettaire, 47 un traitement par anticoagulant et 167 ont été traités par une fermeture percutanée de leur FOP (figure 11). Le suivi moyen des patients était de 2,6 ans. Les auteurs ont recherché la survenue d'un décès, la récurrence d'un AVC et les complications liées au traitement. Le taux annuel de récurrence d'AVC ischémique était de 13% pour le groupe sous antiagrégant plaquettaire, de 5,6% pour le groupe sous anticoagulant et de 0,6% dans le groupe ayant bénéficié de la fermeture percutanée de leur FOP. Les facteurs de risque indépendant de récurrence d'AVC étaient la largeur du FOP supérieure à 4mm et les antécédents d'AVC. Des effets indésirables majeurs ont été décrits chez 7 patients sous anticoagulants et chez 13 patients après fermeture percutanée de leur FOP. Dans certains sous groupes de patients avec AVC cryptogénique et FOP, le traitement médical n'est donc pas satisfaisant car lié à un haut risque de récurrence. Ces patients semblent bénéficier d'une fermeture percutanée de leur FOP ramenant ainsi leur risque de récurrence au plus bas (0,6% dans l'étude de Schuchlenz et al).

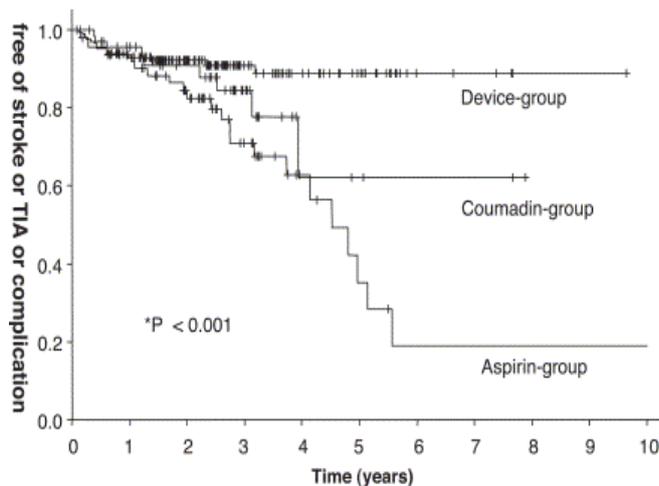


Figure 11 : Courbe du suivi des patients sans évènement (AVC, AIT et complications liées au traitement) en fonction de la stratégie thérapeutique dans l'étude de Schuchlenz et al.¹⁶⁵

Windecker et al,¹⁶¹ ont aussi comparé ces différentes stratégies thérapeutiques. Le risque de récurrence d'AVC a été étudié chez 308 patients avec AVC cryptogénique et FOP, 150 ont été traités médicalement et 158 par fermeture percutanée. Après quatre années de suivi, la fermeture percutanée des FOP a permis de diminuer de manière significative la combinaison du risque de décès, AVC ou AIT et celle du risque d'AVC ou AIT par rapport au traitement médical. Cette diminution significative est obtenue dans les groupes de patients aux antécédents d'AVC à l'inclusion et ceux chez qui la fermeture complète du FOP était obtenue (figure 12). Cela suggère également l'effet bénéfique de la fermeture percutanée du FOP dans certains groupes de patients avec AVC cryptogénique et FOP.

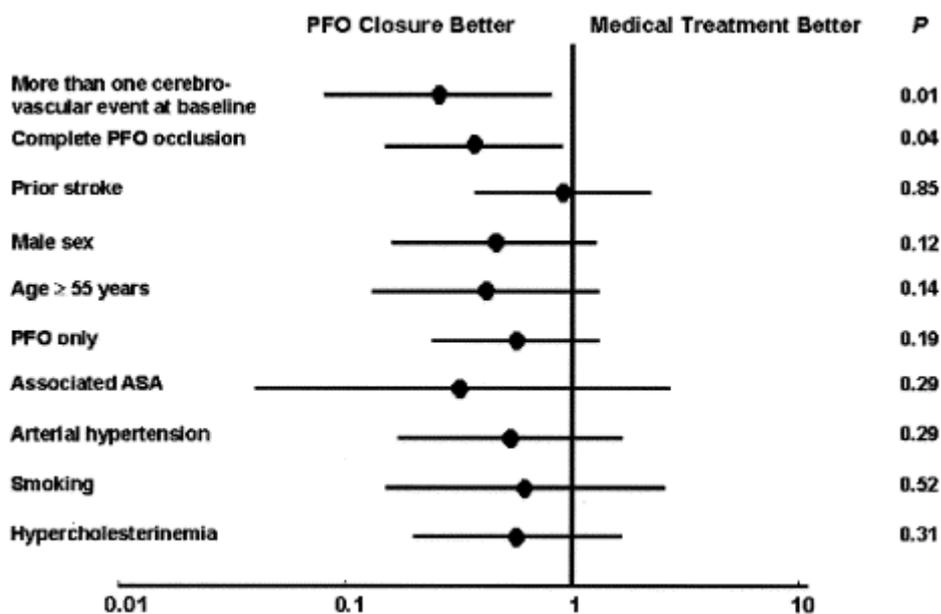


Figure 12 : Risque ratio de survenue d'évènements en fonction de la stratégie thérapeutique dans les différents sous groupes d'après Windecker et al.¹⁶¹

Il existe actuellement un faisceau d'arguments pour proposer à certains groupes de patients avec AVC cryptogénique une fermeture percutanée de leur FOP, les arguments les plus forts étant la présence d'un ASIA associé au FOP et les récurrences d'AVC ischémique cryptogénique.

5. Quand fermer un FOP en cas d'AVC cryptogénique ?

La prévention des récurrences en cas d'AVC cryptogénique et FOP demeure donc controversée. La prise en charge thérapeutique comprend les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants oraux et la fermeture endovasculaire du FOP, mais l'absence de randomisation et les divers biais méthodologiques des études empêchent toute comparaison crédible entre ces différents traitements. Les données actuelles sont donc insuffisantes pour des recommandations fermes concernant les indications de la fermeture endovasculaire du FOP en prévention secondaire après un AVC cryptogénique. Mais comme nous avons pu le voir il existe un faisceau d'arguments forts justifiant son choix comme option thérapeutique chez certains patients. Aux Etats-Unis, la fermeture percutanée du FOP n'est autorisée que dans les cas de récurrence d'AVC sous traitement anticoagulant.¹⁶⁹

Un consensus sur les indications de la fermeture endovasculaire du FOP après un accident ischémique cérébral a été récemment rédigé par un groupe de travail sous l'égide de la Société Française de Neuro-Vasculaire et la Société Française de Cardiologie.¹⁷⁰ Ce groupe de travail considère qu'aucune étude ne permet d'évaluer, même avec un niveau d'évaluation scientifique faible, les bénéfices et les risques de la fermeture endovasculaire du FOP, comparativement aux traitements antiagrégant plaquettaire et anticoagulant dont l'efficacité elle-même (par rapport au placebo) dans cette indication particulière n'est pas connue. Ces sociétés considèrent qu'en conséquence aucune recommandation ferme quant aux indications de la fermeture du FOP après un AVC ischémique ne peut être établie.

Les propositions suivantes reflètent le consensus d'opinion au sein du groupe de travail de la Société Française de Cardiologie et de la société Française de Neurovasculaire :

- La fermeture endovasculaire du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier AVC ischémique associé à un FOP isolé (sans ASIA), car, dans les études disponibles, ces patients n'ont pas un risque accru de récurrence par rapport aux patients ayant un AVC cryptogénique non-associé au FOP.
- La fermeture endovasculaire du FOP pourrait être envisagée, chez les patients de moins de 55 ans avec AVC cryptogénique dans les cas suivants :
 - o FOP avec ou sans ASIA et AVC cryptogénique récidivant sous traitement anticoagulant bien conduit ou contre-indication à ce traitement,

- FOP avec ou sans ASIA et maladie thromboembolique veineuse à haut risque de récurrence thrombotique,
- FOP avec ASIA et refus du traitement anticoagulant par le patient.
- Lorsqu'une fermeture endovasculaire du FOP est envisagée :
 - Le patient doit recevoir les informations suivantes (lettre d'information) :
 - la présence d'un FOP isolée n'est pas associée à une augmentation du risque de récurrence,
 - la présence conjointe d'un FOP et d'un ASIA semble associée à un risque plus élevé de récurrence chez les patients de moins de 55 ans,
 - la fermeture d'un FOP ne devrait être envisagée qu'après récurrence d'AVC sous traitement anticoagulant bien conduit,
 - aucune étude n'a montré que ce traitement est plus efficace qu'un traitement antiagrégant plaquettaire ou qu'un traitement anticoagulant,
 - la réalisation de ce traitement ne garantit pas que ce patient soit à l'abri d'un nouvel AVC ischémique,
 - la fermeture du FOP ne dispense pas d'un traitement antiagrégant plaquettaire au long.
 - Le patient doit être informé des complications possibles de ce traitement
 - Le diagnostic d'AVC ischémique cryptogénique doit être confirmé en milieu neurovasculaire.
 - Le diagnostic de FOP avec ou sans ASIA doit être posé avec certitude par une équipe confirmée.
 - La fermeture d'un FOP par cathétérisme interventionnel doit se réaliser dans une salle de cathétérisme à proximité d'un centre de chirurgie cardiaque par un médecin rodé aux techniques de cathétérisme interventionnel, particulièrement au franchissement du septum interauriculaire. Il s'agit d'un geste qui n'est pas effectué en urgence si l'indication est celle d'un AVC ischémique. Le cathétérisme est réalisé sous antibioprophylaxie oslérienne et héparinothérapie. La fermeture du FOP est associée à un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours.
 - La surveillance du patient après fermeture du FOP doit être multidisciplinaire, impliquant le neurologue et le cardiologue.

Les conclusions du groupe de travail sont les suivantes :

- Les données scientifiques actuellement disponibles sur les bénéfices et les risques de la fermeture endovasculaire du FOP après un AVC ischémique cryptogénique sont insuffisantes et ne permettent pas de formuler des recommandations quant aux indications de ce traitement.
- Des essais thérapeutiques randomisés sont absolument nécessaires pour évaluer les bénéfices et les risques respectifs des différentes stratégies thérapeutiques : antiplaquettaires, anticoagulants, fermeture endovasculaire du FOP.
- Les médecins doivent informer leurs patients des incertitudes et les encourager à participer aux essais thérapeutiques.

Plusieurs études sont actuellement mises en place dont l'étude française CLOSE (« *closure of Patent Foramen Ovale or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence* »), avec l'objectif d'évaluer les bénéfices et les risques respectifs des différentes stratégies thérapeutiques (antiplaquettaires, anticoagulants, fermeture endovasculaire du FOP) dans la prévention secondaire des AVC ischémique. Cet essai thérapeutique randomisé soutenu par la Société Française de Neuro-vasculaire et la Société Française de Cardiologie a été accepté dans le cadre de l'appel d'offres STIC 2006. Il existe trois autres études en cours aux Etats-Unis :

- L'étude RESPECT randomise les AVC cryptogéniques avec FOP en fermeture percutanée avec une prothèse type Amplatz et traitement médical (anticoagulant ou antiplaquettaire).
- L'étude CLOSURE I randomise les patients avec AVC ou AIT et FOP en fermeture percutanée avec une prothèse StarFlex et traitement médical.
- Et enfin l'étude Cardia PFO randomise les patients en fermeture percutanée et traitement médical par Warfarine.

Dans le cadre de la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux, seule la démonstration dans un essai thérapeutique randomisé que la fermeture du FOP s'accompagne d'une réduction significative du risque d'infarctus cérébral permettra d'affirmer un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral et justifiera pleinement son occlusion par voie endovasculaire.

IV Fermeture d'un FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique : suivi d'une cohorte nantaise

1. Matériel et méthode

1.1 Population

Tous les patients de moins de 55 ans aux antécédents de fermeture endovasculaire de leur FOP au CHU de Nantes entre mars 2002 et juillet 2006 dans les suites d'un AVC cryptogénique ont été inclus dans notre analyse. Les procédures se sont déroulées entre mars 2002, date de la première occlusion de FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique au CHU de Nantes, et juillet 2006 date choisie pour avoir un recul de plus de 1 an sur la survenue d'éventuels évènements.

Toutes les procédures de fermeture endovasculaire ont été effectuées au CHU de Nantes mais l'admission ainsi que le bilan cardiovasculaire et neurologique initial ont été effectués soit au CHU de Nantes soit dans un des centres hospitaliers périphériques (CH de Cholet, CH de Saint Nazaire, CH de La Roche Sur-Yon). Le diagnostic d'AVC ischémique initial a systématiquement été posé par un neurologue et une IRM cérébrale a été réalisée au décours pour tous les patients, sauf un (bilan par scanner cérébral). La définition des accidents ischémiques transitoires tient compte de la nouvelle définition de Abers et al (symptomatologie clinique typique transitoire mais sans image d'infarctus cérébral à l'IRM).¹⁷¹ L'AVC est défini cryptogénique quand l'ensemble du bilan étiologique neurologique et cardiovasculaire est négatif (bilan composé d'une ETT, d'une ETO, d'un écho doppler des troncs supra-aortiques, d'un écho-doppler veineux des membres inférieurs, d'une IRM et d'une angio-IRM cérébrale). Le diagnostic de FOP a systématiquement été réalisé par ETO avec un test de contraste. La recherche d'un ASIA à l'ETO était systématique et ses critères diagnostiques étaient une excursion ou une protrusion de plus de 10 mm avec une base d'implantation d'au moins 15 mm. Par contre, la présence d'une valve d'Eustachi,

d'un réseau de Chiari, la taille exacte du FOP ou encore la quantification du shunt n'ont pas été systématiquement recherchées.

Tous les patients ayant une étiologie thromboembolique avérée ont été exclus de l'étude : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, athérome carotidien, athérome de la crosse de l'aorte avec plaque supérieure à 4 mm, pathologie valvulaire emboligène, altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG < 50%). Les patients avec embolie paradoxale ont donc été exclus.

L'ensemble de ces patients a été revu cliniquement et avec une ETT sans contraste au cours de consultation à 1, 3 et 12 mois de la procédure d'occlusion du FOP. Un bilan de thrombophilie a systématiquement été recherché dans le dossier biologique du patient.

En fonction de la possibilité des patients, ceux-ci ont été convoqués d'octobre 2006 à juin 2007 pour réaliser une IRM cérébrale de contrôle, une ETT et une EDTC avec épreuve de contraste ainsi qu'un Holter ECG.

1.2 Indication de la fermeture endovasculaire

Des propositions consensuelles sur la fermeture endovasculaire du FOP après un AVC ischémique cryptogénique ont été établies fin 2006 par la Société Française de Cardiologie et de la Société Française de Neuro-Vasculaire.¹⁷⁰

Dans notre protocole, les procédures de fermeture percutanée ont été réalisées entre mars 2002 et juillet 2006. Durant cette période, toutes les indications d'occlusion se sont faites à partir d'un consensus issu d'une discussion entre l'équipe de Neurologie et de Cardiologie du CHU et aboutissant à l'édition de « bonne pratique médicale » (algorithme de prise en charge figure 13). Voici les différentes indications :

- la fermeture du FOP était envisagée chez les patients jeunes de moins de 55 ans, dans les cas d'AVC récidivants sous traitement anticoagulant bien conduit ou en cas de contre-indication ou de refus du patient du traitement anticoagulant,
- la fermeture du FOP était discutée comme traitement initial après un 1^{er} AVC chez des patients jeunes de moins de 55 ans en cas d'association avec un ASIA,

- la fermeture du FOP était également discutée comme traitement initial en cas d'association à des infarctus cérébraux anciens (passés inaperçus) à l'IRM cérébrale,
- la fermeture du FOP chez les patients ayant fait un premier AVC cryptogénique associé un FOP seul (sans ASIA) n'était pas recommandée sauf exception chez des patients particulièrement jeunes et à haut risque de récurrence.

Cependant lorsqu'une fermeture percutanée est envisagée, le patient est informé qu'aucune étude n'a démontré la supériorité de la fermeture percutanée du FOP sur le traitement antiplaquettaire ou anticoagulant dans le risque de récurrence d'AVC ischémique.

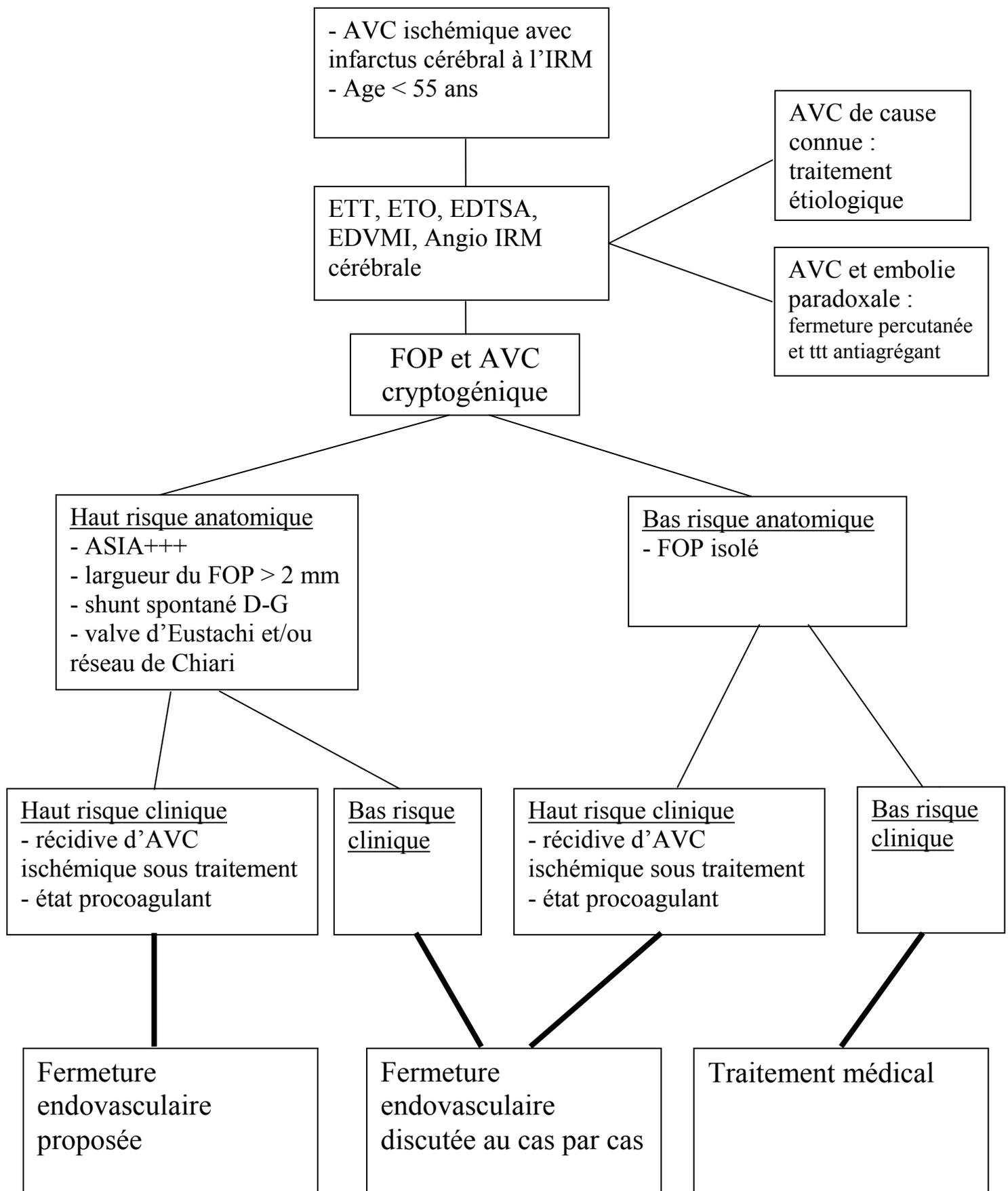


Figure 13 : Algorithme de prise en charge d'un patient de moins de 55 ans avec AVC ischémique, avant d'envisager la fermeture du FOP.

1.3 Implantation de la prothèse

Trois types de prothèse ont été implantés : Amplatz, Helex et Cardia Intrasept. L'intervention est effectuée sous anesthésie générale dans tous les cas pour le confort du patient en raison du guidage de l'implantation de la prothèse par échographie transoesophagienne. La taille de la prothèse utilisée (25 à 30 mm) a été choisie la plus grande possible pour « couvrir » au mieux l'ASIA quand celui-ci était présent. Les patients sont intubés et ventilés. Les procédures sont effectuées par deux praticiens hospitaliers expérimentés dans la mise en place de prothèse percutanée au niveau de la cloison interauriculaire (un cardiologue interventionnel et un cardiologue échographiste). La voie d'abord fémorale droite ou gauche est utilisée.

1.3.1 Prothèse Cardia Intrasept

Après ponction de la veine fémorale droite ou gauche, un cathéter coronaire type multi-purpose est utilisé pour traverser le septum et cathétériser la veine pulmonaire supérieure gauche. Il est ensuite réalisé un changement sur guide 260 cm contre une gaine de Mullins 11 à 12 French en fonction de la taille de la prothèse. Après retrait du dilateur la gaine de Mullins est purgée dans l'oreillette droite avant le franchissement du septum interauriculaire. L'extrémité distale de la sonde de Mullins est mise en place dans l'oreillette gauche. Après élimination minutieuse de toute bulle d'air, la prothèse Cardia intrasept est introduite dans la sonde de Mullins. L'ailette gauche distale est déployée dans l'oreillette gauche sous contrôle échographique puis appliquée contre le septum interauriculaire par traction légère de l'introducteur. Finalement, l'ailette proximale est libérée par retrait de la gaine. Le positionnement final est contrôlé par l'ETO et le doppler couleur. Le biotome est par la suite ouvert pour larguer définitivement la prothèse.

1.3.2 Prothèse Amplatz PFO

Le principe d'implantation de la prothèse Amplatz PFO est identique à celui de la prothèse Cardia Intrasept, seul le système de largage de la prothèse diffère (système à vis).

1.3.3 Prothèse Helex

La mise en place de la prothèse Helex est plus complexe et plus longue avec un système de largage à fil.

1.4 Suivi des patients après la procédure

En plus de leur suivi habituel (consultation et ETT sans contraste à 1, 3, et 12 mois), l'ensemble des patients a reçu une convocation pour réaliser une IRM cérébrale de contrôle, une ETT et une EDTC avec épreuve de contraste ainsi qu'un Holter ECG. Tous les patients ont été revus en plus pour un interrogatoire et un examen clinique.

1.4.1 Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire recherche : un effort équivalent à une manœuvre de Valsalva ayant précédé la symptomatologie liée à l'AVC initial, des symptômes évocateurs d'une récurrence d'AVC ou d'AIT, des symptômes de la sphère cardiaque : palpitation, dyspnée et douleur thoracique, des antécédents de migraine et l'évolution des crises migaineuses après la fermeture endovasculaire, le traitement pris au décours de la procédure (6 premiers mois) et

celui pris au long cours. Les données concernant les facteurs de risque cardiovasculaires et leur maîtrise sont également recueillies.

Un examen clinique recherche une symptomatologie neurologique évocatrice d'une récurrence d'AVC ischémique.

1.4.2 Echographie transthoracique

L'ETT est réalisée par un examinateur expérimenté avant l'EDTC. Toutes les données sont recueillies sur un appareil type Acuson Sequoia C 256 utilisant l'imagerie harmonique.

Un test au produit de contraste est réalisé pour chaque patient avec un cathéter de 20 G placé dans la veine antécubitale. Deux seringues de 10 ml sont préparées, une avec 9 ml d'une solution de macromolécule type plasmion, l'autre avec 1ml d'air. Le contenu des deux est mélangé pour obtenir 10ml d'une solution homogène à injecter en bolus dans la veine. Le test est réalisé deux fois, une fois sans manœuvre de Valsalva, puis une seconde fois avec une manœuvre de Valsalva de 10 secondes débutée cinq secondes après l'injection de produit de contraste. La manœuvre de Valsalva est préalablement expliquée au patient et est débutée sur ordre de l'examineur.

Les données recueillies en incidence apicale quatre cavités sont systématiquement enregistrées sur une cassette VHS. Le diagnostic de shunt résiduel est posé si au moins une micro bulle est détectée dans l'oreillette gauche (OG) durant les trois premiers cycles cardiaques suivant l'opacification complète de l'OD.

Les autres données recueillies au cours de cette échographie sont la surface de l'OG, la localisation de la prothèse, et l'éventuelle persistance d'un anévrisme du septum inter auriculaire

1.4.3 Echo-doppler trans-crânien

L'EDTC est réalisée après l'ETT. Toutes les données sont recueillies après monitoring unilatéral de l'artère cérébrale moyenne pendant une durée de 40 secondes.

Le patient est en position allongée et le test au produit de contraste est fait selon les modalités décrites précédemment pour l'ETT. Le test est réalisé sans manœuvre de Valsalva, puis répété avec manœuvre de Valsalva et si celui-ci reste négatif, renouvelé une fois. L'efficacité de la manœuvre de Valsalva est jugée par une réduction d'au moins un tiers de la vitesse systolique du flux de l'artère cérébrale moyenne.

La détection d'une seule microbulle (MB) suffit au diagnostic de persistance d'un shunt droit-gauche. Le shunt est quantifié en quatre stades : absence de shunt ; petit (1 à 20 MB) ; moyen (>20MB) ; large (impossible de compter les bulles sur le spectre doppler).

1.4.4 Holter ECG

Un holter ECG de 24 heures est réalisé à la recherche de troubles du rythme supraventriculaire (nombre d'extrasystoles auriculaires, passage en fibrillation auriculaire) et de troubles du rythme ventriculaire (nombre d'extrasystoles ventriculaires, passage en tachycardie ventriculaire soutenue ou non).

1.4.5 IRM cérébrale

Une IRM cérébrale est réalisée pour rechercher une récurrence d'accident vasculaire cérébral silencieux. Chaque patient a réalisé cet examen dans le même centre et selon le même protocole que l'IRM qui avait été réalisée au décours de leur AVC inaugural.

1.5 Analyse statistique

Les données sont saisies sur le logiciel Excel 2003 (Microsoft Corporation) et l'analyse statistique est réalisée sur le logiciel Sas (Microsoft Corporation).

Les variables continues sont exprimées sous la forme de moyenne, écart-type, ou lorsque leur distribution n'était pas normale, en médiane quartile et extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et en pourcentage.

Les corrélations sont analysées par le test statistique du CHI2 ou le test de Fischer exact en cas de faible effectif. La valeur seuil de significativité utilisée est 5 % ($p < 0,05$).

2. Résultats

2.1 Caractéristiques des patients avant la fermeture

Cinquante sept patients de moins de 55 ans ont eu une fermeture endovasculaire de leur foramen ovale perméable dans les suites d'un AVC ischémique avec infarctus cérébral confirmé par l'IRM cérébrale entre mars 2002 et juillet 2006. Cinq patients (8,8% de l'ensemble des patients) ont été occlus dans un contexte de thrombose veineuse avec diagnostic d'embolie paradoxale. Ces patients ont été exclus de notre protocole. Un autre patient a été exclu de l'étude, l'évolution ayant permis de redresser le diagnostic initial d'AVC ischémique vers un diagnostic de sclérose en plaque (hypothèse retenue conjointement par les Neurologues et les Neuro-Radiologues). Cinquante et un patients avaient un AVC ischémique cryptogénique selon la définition retenue. Un patient n'a pas été revu et il n'a pas été possible de le contacter.

Au total, 50 patients sont inclus dans notre protocole, les caractéristiques de cette population de patients sont décrites dans les chapitres suivants et résumées dans le tableau 13. La population est constituée de 26 hommes et 24 femmes avec un âge moyen de $41,02 \pm 9,6$ ans (de 17 à 55 ans) au moment de leur AVC ischémique.

2.1.1 Caractéristiques de la cloison interauriculaire avant fermeture

Parmi les 50 patients, 43 patients (86 %) avaient un ASIA associé à leur FOP. La présence d'un FOP sans ASIA était retrouvée chez 7 patients (14%). Vingt et un patients (42%) avaient un FOP de plus de 2 mm de large mais pour les 29 autres patients, la largeur du FOP n'était pas précisée. Il en va de même pour la présence d'un shunt spontané : 30 patients (60%) avaient un shunt spontané à l'ETO réalisée avant la procédure mais pour les 20 autres patients, le caractère spontané ou non du shunt n'était pas précisé. Une valve d'Eustachi a été

retrouvée chez 2 patients mais sa présence n'a pas été systématiquement recherchée, rendant sa prévalence probablement sous estimée. La présence d'un réseau de Chiari n'a été mentionnée sur aucune ETO.

2.1.2 Caractéristiques de l'AVC ischémique

Trente trois patients (66 %) ont présenté du premier épisode d'AVC ischémique confirmé par IRM cérébrale. Parmi eux, 2 patients avaient une symptomatologie et une IRM en rapport avec une atteinte de territoires vasculaires multiples (atteinte récente). Trente de ces patients avaient une association FOP/ASIA.

Chez 4 patients (8%), il s'agissait du premier épisode clinique d'AVC ischémique confirmé à l'IRM, mais ce dernier examen retrouvait des séquelles d'AVC ischémiques anciens silencieux (dans d'autres territoires que l'accident aigu et avec des arguments à l'IRM pour une origine ancienne).

Douze patients (24%) ont présenté une récurrence d'AVC ischémique confirmé par l'IRM. Parmi ces 12 patients, 7 (14%) n'avaient ni traitement anticoagulant ni antiagrégant plaquettaire au moment de leur récurrence car l'AVC ischémique initial n'avait pas été diagnostiqué et 5 (10%) ont récidivé sous traitement. Il faut noter que parmi ces 12 patients, 10 (83,3%) avaient une association FOP/ASIA.

Un seul patient (2%) était asymptomatique mais l'IRM cérébrale retrouvait de multiples séquelles d'AVC ischémiques silencieux (IRM réalisée dans un contexte d'une forme familiale d'association FOP/ASIA avec un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique avec séquelle d'hémiplégie chez un parent de premier degré).

Chez 8 patients (15,7%), un effort équivalent à une manœuvre de Valsalva a précédé la symptomatologie de l'AVC ischémique.

2.1.3 Facteurs de risque cardiovasculaires

Aucun facteur de risque cardiovasculaire n'a été retrouvé chez 28 patients (56%). Un tabagisme isolé est retrouvé chez 7 patients (14%), une dyslipidémie chez 3 patients (6%), l'association d'un tabagisme et d'une dyslipidémie chez 5 patients (10%), l'association d'un tabagisme et d'une HTA chez 2 patients (4%), l'association d'une dyslipidémie et d'une HTA chez 2 patients (4%). Deux patients (4%) avaient trois facteurs de risque cardiovasculaires et un patient (2%) en avait quatre.

2.1.4 Bilan de thrombophilie

Un bilan de thrombophilie complet a été recherché chez 19 patients (38%) ; ce bilan était négatif chez 16 patients, un déficit en protéine S a été retrouvé chez 2 patients et un taux anormalement élevé d'homocystéine a été retrouvé chez un patient.

2.1.5 Antécédents de migraine

Dix huit patients (35,3%) avaient des antécédents de migraine, également répartis selon le sexe. L'âge moyen des patients migraineux est de $40,2 \pm 11,5$ ans au moment de la fermeture de leur FOP. L'association FOP-ASIA est retrouvée chez 14 patients soit 77,3% et la présence d'un FOP seul est retrouvée chez quatre patients soit 22,7%.

	Nombre de patients (%)	
Nombre total de patients	50	
Age (ans)	41,02 ± 9,6	
Hommes	26	(52%)
Femmes	24	(48%)
Facteurs de risque cardiovasculaires		
Tabagisme	17	(34%)
HTA	6	(12%)
Dyslipidémie	11	(22%)
Diabète	3	(6%)
Hérédité vasculaire	1	(2%)
Caractéristiques de l'AVC		
1 ^{er} AVC clinique confirmé à l'IRM	33	(66%)
1 ^{er} AVC clinique avec séquelles IRM	4	(8%)
Asymptomatique et séquelles IRM	1	(2%)
Récidive d'AVC sans traitement préventif	7	(14%)
Récidive d'AVC sous traitement préventif	5	(10%)
Antécédent de migraine	18	(36%)
Bilan de thrombophilie		
Réalisé	19	(38%)
Négatif	16	
Déficit en protéine C	0	
Déficit en protéine S	2	
Déficit en antithrombine III	0	
Mutation du facteur II Leiden	0	
Déficit en facteur V	0	
Anticorps antiphospholipide	0	
Homocystéine	1	

Tableau 13 : Caractéristiques des patients avant la procédure de fermeture endovasculaire.

2.2 Résultats de la procédure

Les procédures de fermeture endovasculaire du FOP pour les patients de notre étude ont été effectuées entre le 27 mars 2002 et le 7 juillet 2006. La prothèse Amplatz PFO a été utilisée au cours des 7 premières procédures (14%). Deux patients ont ensuite été traités avec une prothèse de type Helex (4%). Les 41 patients suivants ont été traité avec une prothèse de type Cardia Intrasept (82%).

La procédure a été un succès chez 100% des patients avec FOP associé ou non à un ASIA. Le contrôle ETO systématique en fin de procédure a retrouvé dans tous les cas une prothèse bien en place avec un shunt résiduel petit à modéré au contrôle doppler couleur immédiatement après l'implantation.

2.3 Stratégie thérapeutique au décours de la procédure

2.3.1 Stratégie pour les 6 premiers mois

Cette période qui correspond à l'endothélialisation de la prothèse est une période potentiellement à risque de thrombose de prothèse mais également une période à haut risque de fibrillation auriculaire. La stratégie thérapeutique en terme d'antiagrégation plaquettaire et d'anticoagulation pour les 6 mois après l'implantation de la prothèse est résumée dans le tableau 14. L'anticoagulation orale (Fluindione pour tous les patients) a pour objectif un INR compris entre 2 et 3, la posologie de l'Aspirine est de 75 ou 160 mg et celle du Clopidogrel est de 1 comprimé par jour. Un traitement par Fluindione seul est utilisé par 28 patients (56%), une association Aspirine/Clopidogrel est utilisée chez 14 patients (28%) et une association de Fluindione avec 3 mois d'un antiagrégant plaquettaire (Clopidogrel ou Aspirine) est utilisée pour 8 patients (16%).

Traitement pendant les 6 premiers mois	Nombre de patients (%)
Fluindione seule	28 (56%)
Clopidogrel et Aspirine	14 (28%)
Fluindione et Aspirine 3 mois puis Fluindione seule 3 mois	7 (14%)
Fluindione et Clopidogrel 3 mois puis Fluindione seule 3 mois	1 (2%)

Tableau 14 : traitement préventif de la thrombose de prothèse dans les mois suivant la procédure.

2.3.2 Stratégie au long cours

Au-delà de cette période de 6 mois, le traitement au long cours est un antiagrégant plaquettaire chez 46 patients (35 patients sous Aspirine 75 ou 160 mg et 11 patients sous Clopidogrel 1 comprimé). Un patient était toujours sous Fluindione seul à un an de l'implantation de la prothèse, ce traitement a été remplacé par un traitement antiplaquettaire au décours de notre consultation. Trois patients avaient interrompus tout traitement antiplaquettaire ou anticoagulant au long cours. Ce traitement a été réintroduit lors de notre consultation avec une information délivrée au patient.

2.4 Résultats du suivi clinique

Tous les patients sont revus cliniquement par nos soins entre octobre 2006 et juin 2007 hormis 2 patients n'ayant pas répondu à leur convocation en raison de l'éloignement géographique. Ces patients avaient néanmoins été revus en consultation au CHU de Nantes à respectivement 12 et 22 mois de leur procédure.

2.4.1 Evaluation neurologique

Cette évaluation porte sur la période après la procédure de fermeture endovasculaire du FOP. Le suivi moyen est de $20,6 \pm 10,1$ mois (entre 9 et 56 mois).

Quarante cinq patients (90%) ne décrivent aucune symptomatologie évocatrice d'une récurrence d'AVC ischémique à type infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire.

Quatre patients décrivent une symptomatologie à type de déficit sensitivo-moteur non typique, pouvant évoquer une origine neurovasculaire. Ces patients ont tous bénéficié d'une consultation avec un neurologue qui évoquait plutôt une origine fonctionnelle. Chez trois de ces quatre patients, les données de cette consultation sont confortées par les résultats d'une IRM cérébrale ne retrouvant aucun signe de lésion ischémique récente. Chez le dernier patient, une IRM de contrôle n'a pas été réalisée en raison de la symptomatologie franchement atypique. En définitive le diagnostic de récurrence d'accident ischémique transitoire n'est retenu pour aucun patient.

Un an après la fermeture endovasculaire de son FOP, un patient a présenté de manière transitoire des paresthésies du membre inférieur gauche, associées à un déficit moteur sans argument clinique probant pour une récurrence d'AVC ischémique après consultation avec un neurologue. L'IRM cérébrale retrouve 2 lacunes lenticulaires bilatérales sans modification de diffusion (donc datant de plus de 1 mois, mais d'apparition nouvelle par rapport à la première IRM) ne pouvant pas expliquer cette symptomatologie.

2.4.2 Evaluation cardiologique

Cette évaluation a porté sur la période après la procédure de fermeture endovasculaire du FOP. Le suivi moyen était de $20,6 \pm 10,1$ mois (entre 9 et 56 mois).

Aucun patient ne s'est plaint de douleur thoracique ou de dyspnée au décours de la procédure et pendant toute la période de suivi.

Six patients rapportent des sensations de palpitations :

- Quatre d'entre eux décrivent des palpitations au décours des 3 mois avec plusieurs accès par semaine mais sans mise en évidence d'un trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire à l'ECG. Au-delà de cette période de trois mois, ils n'ont plus ressenti ces épisodes de palpitations.
- Chez deux patients, une fibrillation auriculaire symptomatique et persistante est objectivée à l'électrocardiogramme dans le mois qui a suivi la procédure. Dans les deux cas, une cardioversion médicamenteuse par Amiodarone a été nécessaire pour obtenir un retour en rythme sinusal stable. Aucune récurrence de passage en fibrillation auriculaire (surveillance avec Holter ECG 24 heures) ni de palpitation n'a été retrouvée à l'arrêt du traitement antiarythmique.

2.4.3 Evolution des migraines

Dix huit patients soit 36% ont un antécédent de migraine avant la fermeture endovasculaire de leur FOP. L'évaluation clinique de l'évolution de la symptomatologie des patients s'est fait avec un recul moyen de $21,7 \pm 12,4$ mois (figure 14).

Chez 5 patients (27,7% des patients migraineux), la symptomatologie migraineuse et le nombre de crises ne sont pas modifiés par la fermeture endovasculaire de leur FOP.

Treize patients (72,2% des patients migraineux) ont une amélioration de leur symptomatologie migraineuse, c'est à dire une disparition totale des crises ou une diminution d'au moins 50% du nombre de crises (critère habituellement retenu pour juger de l'efficacité d'un traitement médical antimigraineux). Le délai entre l'amélioration de la symptomatologie

et la fermeture endovasculaire du FOP est inférieure à 3 mois pour 2 patients et entre 3 et 6 mois pour 11 patients :

- Chez 4 patients (22,2% des patients migraineux) une disparition complète des crises migraineuses est constatée.
- Neuf patients (50% des patients migraineux) ont une diminution du nombre de crises de plus de 50%. Parmi eux, 5 patients ont une diminution de plus de 80% (le nombre de crise est passé de 61 à 10 par an en moyenne soit une diminution moyenne de 84%). Un patient a vu disparaître ses crises migraineuses avec aura mais a toujours des migraines sans aura. Un patient a vu disparaître ses migraines déclenchées par l'effort mais avec une persistance à l'identique de celles survenant en dehors du contexte d'effort.

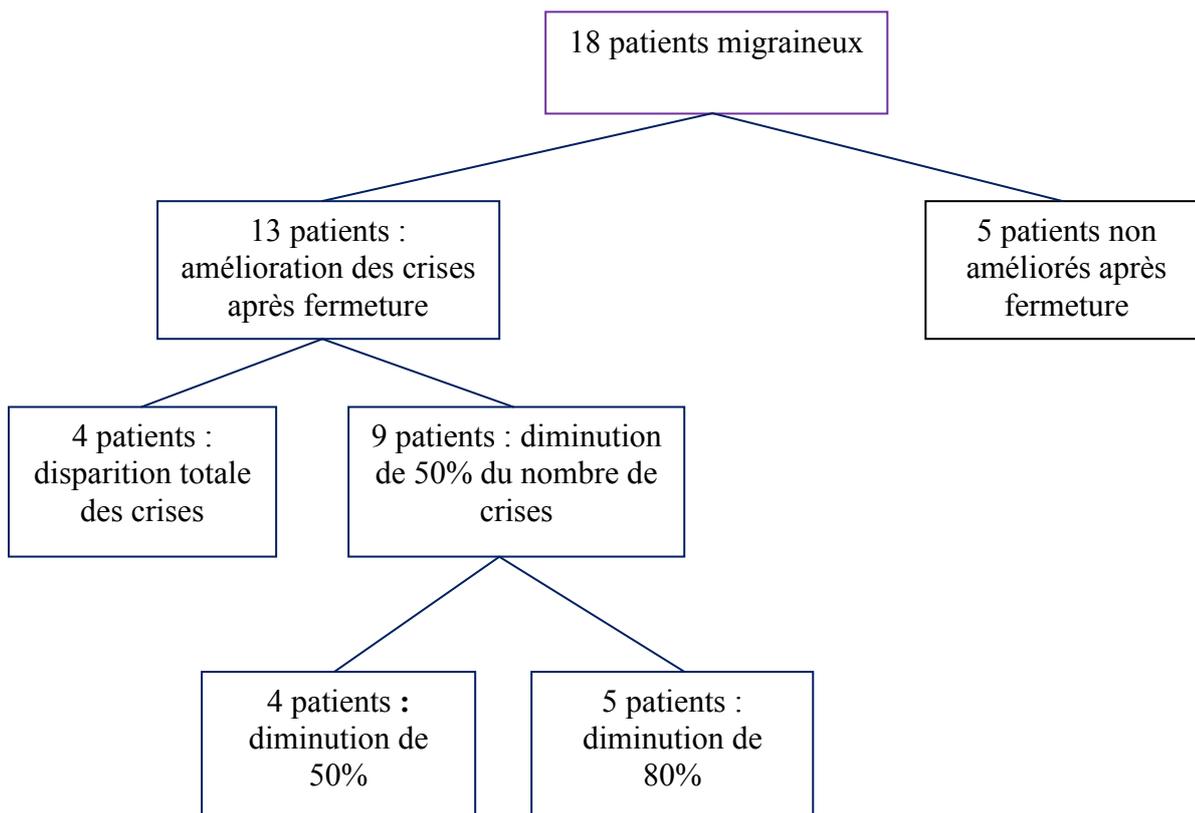


Figure 14 : Devenir de la symptomatologie migraineuse des patients après fermeture endovasculaire du FOP.

Chez deux patients non migraineux sont apparues des crises migraineuses typiques confirmées par une consultation Neurologique. Chez le premier patient, il s'agissait de crises migraineuses avec aura ophtalmique survenues 3 mois après la fermeture endovasculaire du FOP à raison de 2 à 3 crises par mois et qui ont complètement disparu 6 mois après l'occlusion du FOP. Le 2^{ème} patient a développé une symptomatologie de crises migraineuses sans aura également au bout de trois mois après la fermeture endovasculaire du FOP (à l'arrêt du Clopidogrel) et ces crises ont complètement disparu 7 à 8 mois après l'implantation de la prothèse.

2.5 Complications

Aucune complication majeure n'a été rapportée au cours de la procédure de fermeture endovasculaire du FOP : ni décès, ni hémorragie, ni tamponnade cardiaque, ni recours à une chirurgie à cœur ouvert, ni embolie pulmonaire, ni thrombose de prothèse, ni fracture ou embolisation de prothèse.

Il y a eu 2 complications au décours immédiat de la procédure. La 1^{ère} était la constitution transitoire et sans retentissement d'un hématome au point de ponction. La 2^{ème} était la survenue d'une crise convulsive généralisée avec coma post critique. L'origine de cet événement n'est pas formelle ; il peut s'agir d'une crise sur séquelle d'ischémique cérébrale favorisée par l'anesthésie générale (utilisation de Propofol). Cependant, les suites de cet événement ont été simples et sans séquelle et le traitement antiépileptique a pu être arrêté.

A distance de la procédure, deux patients ont développé une fibrillation auriculaire persistante symptomatique sous la forme de palpitations.

2.6 Evaluation échographique

Tous les patients ont eu une ETO avec épreuve de contraste avant la procédure mais aucun patient n'a eu d'ETT avec épreuve de contraste et aucun patient n'a eu d'écho-doppler transcrânien avec épreuve de contraste. Sur les 50 patients de la cohorte, 47 ont été revus pour réaliser une ETT et une EDTC de contraste. Deux patients n'ont pas été revus en raison d'un éloignement géographique important et un patient ne s'est pas rendu à sa convocation. Le délai moyen entre la fermeture endovasculaire et la réalisation de ces examens était $20,9 \pm 10,3$ mois (de 9 à 56 mois).

2.6.1 Echographie transthoracique

A l'échographie transthoracique, la surface de l'oreillette gauche mesurée en 4 cavités apicale est normale chez tous les patients (surface télésystolique inférieure à 22 cm² en incidence apicale 4 cavités). La prothèse est en place sur le septum interauriculaire chez tous les patients. La persistance d'un ASIA n'est retrouvée chez aucun patient.

Aucune quantification fiable du shunt (comptage du nombre de microbulles) n'a pu être réalisée au cours de cet examen. La présence d'un shunt résiduel spontané après épreuve de contraste est retrouvée chez 7 patients (15%) (figure 15). Tous les patients examinés au repos ont une fenêtre échographique permettant d'interpréter les résultats de l'examen. La présence d'un shunt après manoeuvre de Valsalva est retrouvée chez 15 patients (32%). Tous les patients avec un shunt spontané ont un shunt après manoeuvre de Valsalva. La manoeuvre de Valsalva permet de démasquer 8 shunts droit-gauches non présents au repos. L'ETT avec manoeuvre de Valsalva n'est pas interprétable chez 4 patients (8,5%) en raison de l'absence de fenêtre échographique.

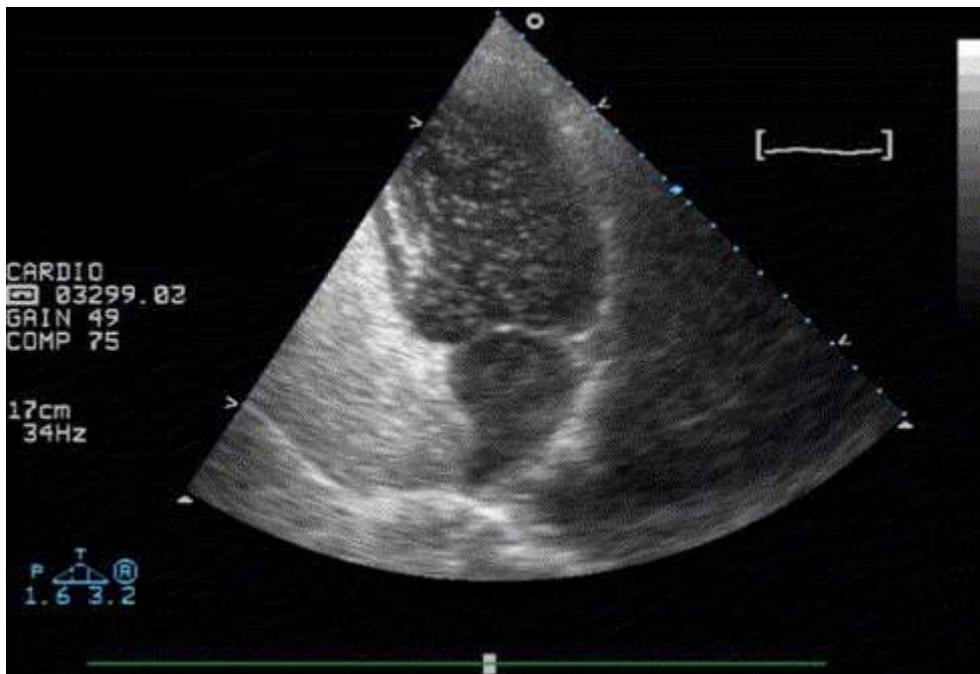


Figure 15 : Visualisation d'un shunt à l'ETT.

2.6.2 Echo-doppler transcrânien

L'écho doppler transcrânien avec contraste réalisé au repos retrouve 16 shunts droit-gauches résiduels (36%) (exemple de shunt figure 16 et 17). Le shunt est petit chez 12 patients (moins de 20 bulles), modéré chez 3 patients (plus de 20 bulles) et large chez un patient (spectre doppler envahi par les bulles sans possibilité de comptage). Après manœuvre de Valsalva, un shunt résiduel est retrouvé chez 36 patients (76,6%). Le shunt est petit chez 13 patients, modéré chez 12 patients et large chez 11 patients. Les shunts droit-gauches retrouvés au repos sont identiques ou majorés après manœuvre de Valsalva.

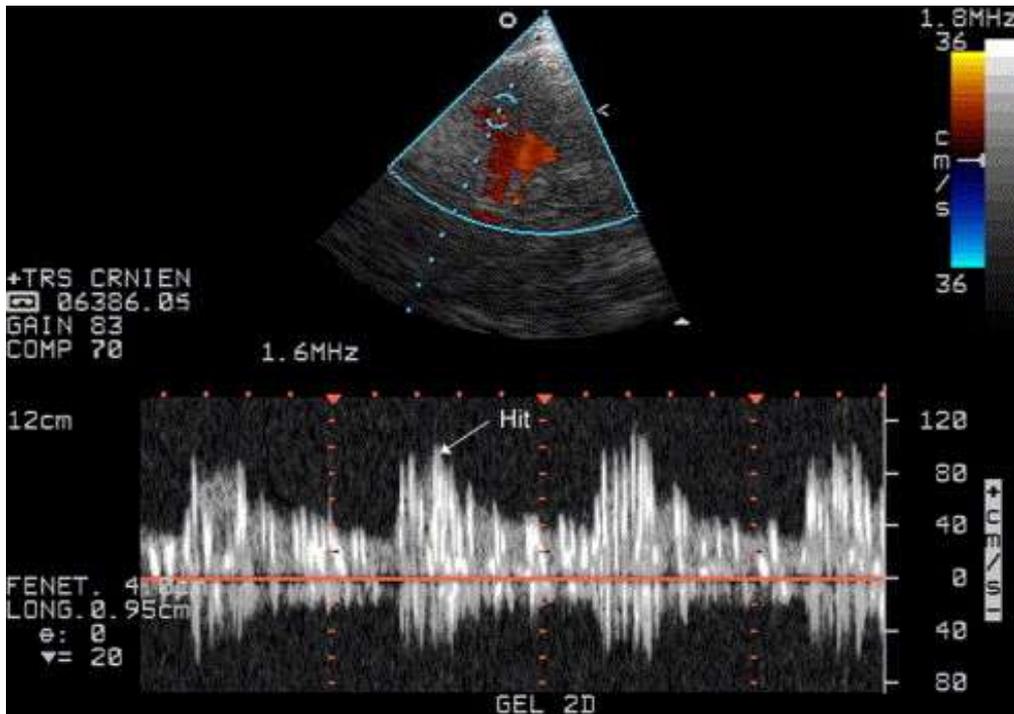


Figure 16 : Shunt considéré modéré à l'écho-doppler transcrânien.

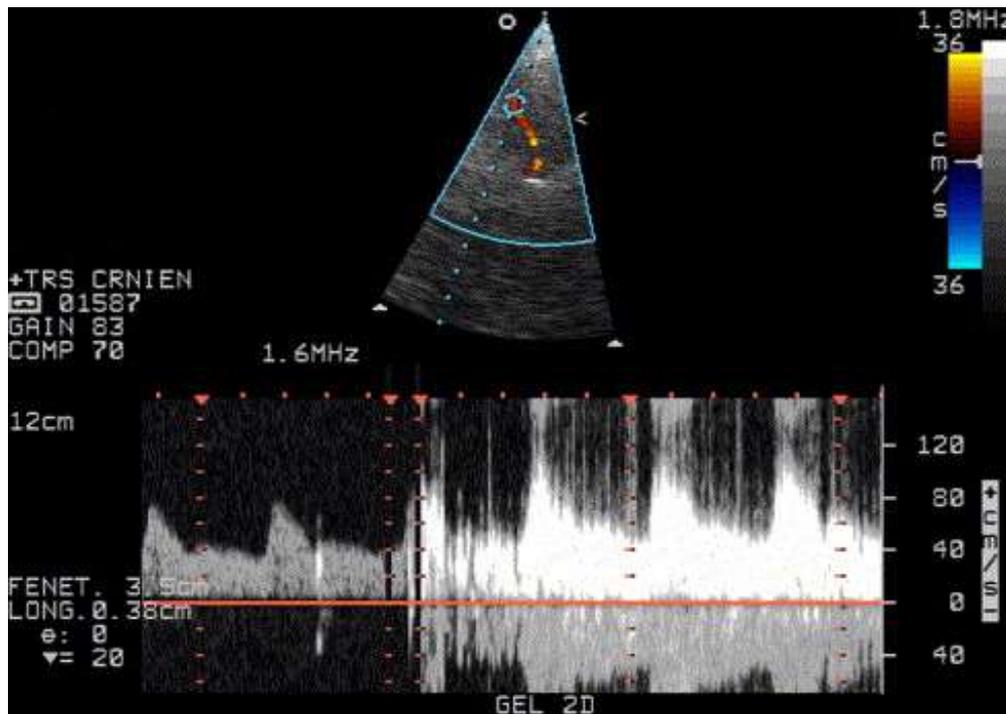


Figure 17 : shunt considéré comme large à l'EDTC (pas de possibilité de comptage des « Hit » sur le spectre doppler).

2.6.3 Comparaison ETT / EDTC

Au repos, l'ETT retrouve 7 shunts résiduels par rapport aux 16 mis en évidence à l'EDTC ($p < 0,0001$). Chez 1 patient, un shunt résiduel est retrouvé à l'ETT mais pas à l'EDTC. La sensibilité de l'ETT par rapport à l'EDTC est donc de 37,5% (6/16). Après manœuvre de Valsalva, l'ETT retrouve 15 shunts résiduels par rapport aux 36 retrouvés à l'EDTC ($p < 0,0001$). Quatre échographies ne sont pas interprétables pendant la manœuvre de Valsalva. La sensibilité de l'ETT par rapport à l'EDTC est donc de 46,9% (15/32) après Valsalva.

Pour les shunts résiduels considérés comme modérés à larges au repos à l'EDTC, l'ETT en retrouve 3 sur 4 soit une sensibilité de 75%. L'ETT réalisée après manœuvre de Valsalva retrouve 13 des 23 shunts considérés modérés à larges à l'EDTC. En considérant les

échographies non interprétables (au nombre de 4), la sensibilité de l'ETT après Valsalva pour les shunts modérés à larges est de 68,5%.

Le nombre de shunts diagnostiqués à l'ETT dépend donc de l'importance du shunt diagnostiqué à l'EDTC : plus le shunt est important, meilleure est la sensibilité de l'ETT. Ces résultats se retrouvent au repos où la sensibilité de l'ETT est de 25% (3/12) pour les shunts minimes contre 75% pour les shunt modérés à larges (figure 18), et après manoeuvre de Valsalva où la sensibilité de l'ETT est de 15% pour les shunt minimes et de 68,5% pour les shunts modérés à larges (figure 19). Pour l'ensemble des procédures, nous pouvons retenir une sensibilité de l'ETT de 20% pour les shunts minimes et de 71% pour les shunts modérés à larges (figure 20). Pour ces trois figures, il s'agit des mêmes patients puisque le seul patient avec un shunt retrouvé à l'ETT mais pas à l'EDTC n'a pas été considéré dans ces analyses.

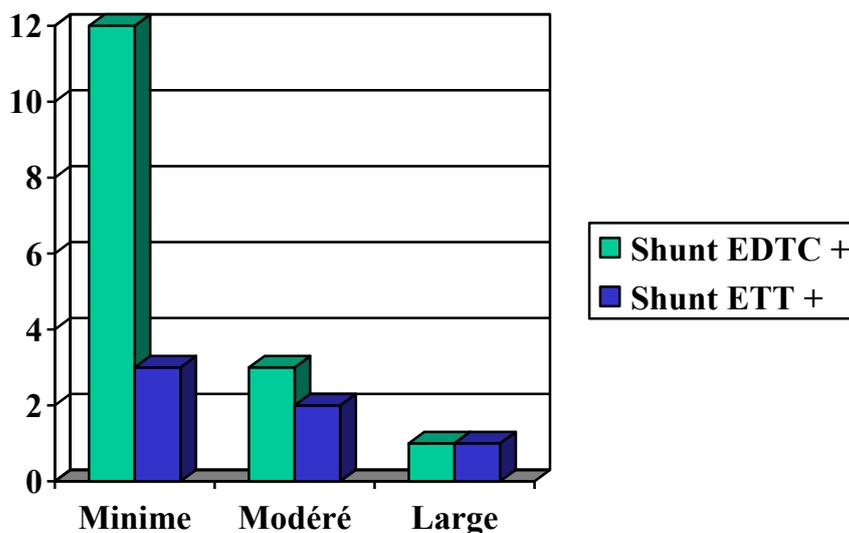


Figure 18 : Comparaison des résultats au repos de l'ETT en fonction du caractère minime, modéré ou large du shunt à l'EDTC.

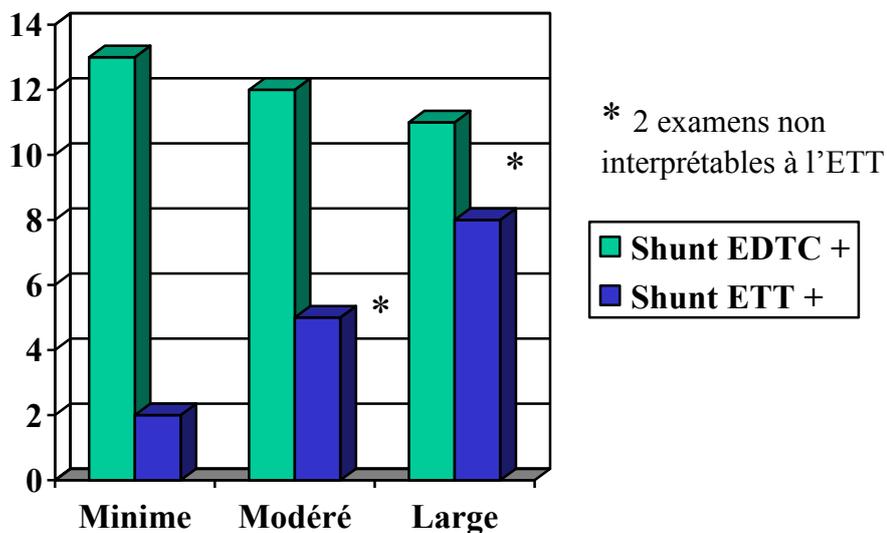


Figure 19 : Comparaison des résultats après Valsalva de l'ETT en fonction du caractère minime, modéré ou large du shunt à l'EDTC.

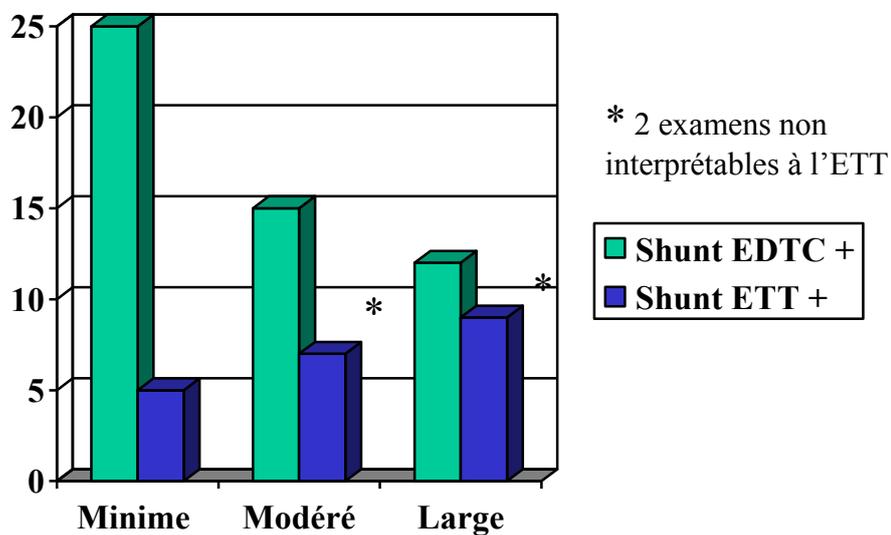


Figure 20 : Comparaison de l'ETT en fonction du caractère minime, modéré ou large du shunt à l'EDTC pour l'ensemble des procédures au repos et après Valsalva.

2.6.4 Shunt résiduel et type de prothèses utilisées

Sur les 47 patients ayant bénéficié d'une ETT et d'une EDTC, 6 ont été implantés d'une prothèse Amplatz PFO, 39 d'une prothèse Cardia Intrasept et 2 d'une prothèse Helex. Le tableau 15 résume les résultats des deux examens au repos et après manœuvre de Valsalva. Aucune différence statistiquement significative entre les différentes prothèses n'est pas mise en évidence en terme de shunt résiduel (que ce soit en comparant les trois types de prothèses ensemble ou en comparant seulement la prothèse Cardia Intrasept avec la prothèse Amplatz PFO). La prothèse Amplatz PFO est associée à un pourcentage d'occlusion complète plus élevé que la prothèse Cardia Intrasept en spontané et en Valsalva et ce, quelle que soit la technique utilisée. Cependant, les effectifs utilisés ne permettent pas d'interpréter ces résultats et d'en tirer des conclusions.

	ETT		EDTC							
	Shunt spontané	Shunt Valsalva	Shunt spontané				Shunt valsalva			
			<u>Petit</u>	<u>Modéré</u>	<u>Large</u>	<u>Total</u>	<u>Petit</u>	<u>Modéré</u>	<u>Large</u>	<u>Total</u>
Amplatz n	0/6	0/5*	1/6	0/6	0/6	1/6	2/6	1/6	0/6	3/6
%	0	0	16,7	0	0	16,7	33,3	16,7	0	50
Cardia intrasept n	6/39	15/37**	11/39	2/39	1/39	14	11/39	11/39	10/39	32/39
%	17,9	40,5	28,2	5,1	2,6	35,9	28,2	28,2	25,6	82
Helex n	1/2	0/1*	0/2	1/2	0/2	1/2	0/2	0/2	1/2	1/2
%	50	0	0	50	0	50	0	0	50	50
Valeur de P	NS	NS	NS				NS			

Tableau 15 : Persistance d'un shunt résiduel en fonction de la technique et du type de prothèse utilisée.

P = valeur de p, NS = non significatif, n = nombre de patients

*1 examen non interprétable, **2 examens non interprétable

2.6.5 Shunt résiduel et évolution des migraines

Parmi les 18 patients migraineux avant la fermeture endovasculaire de leur FOP, dix sept ont bénéficié d'une ETT et d'un EDTC de contraste. Douze patients (un patient migraineux n'a pas bénéficié d'un contrôle échographique) ont une disparition complète de leurs crises migraineuses ou une diminution de plus de 50% et 5 patients n'ont pas eu de modification de leur symptomatologie. La faiblesse et la disparité de ces effectifs ne permettent pas permis de retrouver de différence statistiquement significative en terme de persistance de shunt résiduel ou d'importance de ce shunt, entre les patients ayant évolué favorablement et les patients sans modification de leur symptomatologie migraineuse. On constate que que le pourcentage de shunt résiduel à l'ETT et à l'EDTC dans le groupe de patients « amélioration ou disparition des crises migaineuses » semble modérément inférieur à celui du groupe de patients « sans modification » (tableau 16).

		ETT		EDTC							
		Shunt spontané	Shunt Valsalva	Shunt spontané				Shunt Valsalva			
				<u>Petit</u>	<u>Modéré</u>	<u>Large</u>	<u>Total</u>	<u>Petit</u>	<u>Modéré</u>	<u>Large</u>	<u>Total</u>
Amélioration ou disparition	n %	1/12 8,3	4/11* 36,4	1/12 8,3	1/12 8,3	0/12 0	2/12 16,6	4/12 33,3	4/12 33,3	2/12 16,6	10/12 83,3
Pas de modification	n %	0/5 0	3/5 60	3/5 80	0/5 0	0/5 0	3/5 80	0/5 0	3/5 60	2/5 40	5/5 100
Valeur de p		NS	NS	NS				NS			

Tableau 16 : Persistance d'un shunt résiduel en fonction de l'évolution des crises migraineuses.

NS = non significatif

*1 examen non interprétable

2.7 Résultat de l'IRM de contrôle

Une IRM cérébrale a été réalisée chez 44 patients (88% de notre cohorte) entre novembre 2006 et juin 2007 en dehors de toute plainte somatique. Le délai moyen entre la fermeture endovasculaire du FOP et l'IRM cérébrale de contrôle est de $19,6 \pm 8,5$ mois (de 9 à 43 mois).

L'IRM cérébrale était contre-indiquée chez un patient en raison d'une claustrophobie (première IRM mal tolérée), et chez une patiente enceinte. Un patient ne s'est pas présenté à son rendez-vous d'IRM ; l'IRM n'a pas pu être programmée pour 2 autres patients, en raison de l'éloignement géographique important. Enfin un patient n'a pas eu d'IRM car celle-ci n'avait pas été réalisée au moment de son AVC (pas de comparaison possible). Chez ces 6 patients aucune IRM de contrôle n'a donc été réalisée après la fermeture endovasculaire de leur FOP.

Pour l'ensemble des 44 patients revus à l'IRM, aucune récurrence d'AVC ischémique n'est démontrée, les 2 dernières IRM étant superposables.

Chez 40 patients, il s'agit de la première IRM cérébrale réalisée depuis la fermeture endovasculaire de leur FOP.

Quatre patients ont bénéficié dans les suites de la fermeture endovasculaire de leur FOP d'une IRM dans le cadre du bilan d'une symptomatologie neurologique pouvant faire évoquer une récurrence AVC ischémique.

- 1) Pour trois d'entre eux, cette l'IRM ne retrouvait pas d'argument pour une récurrence d'AVC ischémique tout comme les IRM réalisés dans le cadre de notre suivi.
- 2) Une patiente a eu une IRM cérébrale en juillet 2005 (à 7 mois de l'occlusion de son FOP) devant l'apparition de paresthésies du membre inférieur gauche associé à un déficit moteur. L'expertise neurologique ne retrouvait pas d'argument clinique probant pour affirmer une récurrence d'AVC ischémique, l'IRM a été réalisée essentiellement en raison des antécédents de la patiente, elle ne retrouve pas de lésion récente en diffusion permettant d'expliquer la symptomatologie. Cependant, deux lacunes lenticulaires bilatérales sans modification de diffusion (datant de plus de 1 mois) étaient décrites. La patiente a plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire incluant une hypertension, une dyslipidémie et une surcharge pondérale. La probabilité pour que ces deux images lacunaires soient en rapport avec une origine cardioembolique est faible. Il s'agit plus vraisemblablement de

l'occlusion de branches perforantes artériolaires profondes survenue dans le cadre d'une artériopathie induite par l'hypertension artérielle chronique et caractérisée par une lipohyalinose (dépôt dans le tissu conjonctif de l'artéριοle). L'IRM réalisée dans le cadre de notre protocole retrouve une stabilité des lésions par rapport à celles de juillet 2005.

En conclusion, les IRM réalisées entre novembre 2006 et juillet 2007 ne révèlent pas de récurrence d'AVC ischémique type infarctus cérébral chez les 44 patients explorés. Chez un patient une IRM réalisée à 7 mois de sa procédure a mis en évidence des lésions lacunaires probablement en rapport avec l'HTA, indépendamment de la fermeture du FOP.

2.8 Résultat du Holter ECG de contrôle

Un Holter ECG de 24 heures à la recherche de troubles du rythme supraventriculaire et/ou ventriculaire est obtenu chez 47 patients. Un patient n'a pas eu de holter en raison d'un éloignement géographique important et deux patients ne se sont pas présentés à leur convocation. Le délai moyen entre la réalisation du Holter ECG et de la fermeture endovasculaire du FOP est de $19,1 \pm 9,3$ mois. Aucun Holter ne révèle de trouble du rythme supraventriculaire ou ventriculaire ni d'hyperexcitabilité auriculaire ou ventriculaire.

3. Discussion

L'objectif de notre étude est de montrer la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de la fermeture endovasculaire du FOP dans une population de patients avec FOP et AVC cryptogénique. La fermeture du FOP avait comme objectif la prévention secondaire du risque de récurrence d'AVC ischémique.

3.1 Prévention secondaire de la récurrence d'AVC ischémique

3.1.1 Apport de notre étude

Depuis une dizaine d'années, de nombreux registres effectués dans un contexte d'AVC cryptogénique ont montré la faisabilité et la sécurité de la fermeture endovasculaire du FOP.⁶ Ces deux conditions sont indispensables à la réalisation d'un acte invasif chez des sujets jeunes dans la mesure où la preuve formelle de son efficacité n'est pas encore prouvée scientifiquement. Nos résultats confirment la faisabilité et la sûreté de la fermeture endovasculaire du FOP. Le taux de succès d'implantation de la prothèse est de 100 %. Le taux de complication est inférieur à celui décrit dans la littérature. Il n'y a eu aucune complication majeure à déplorer alors qu'un taux de 1,5% est décrit pour 1355 procédures dans la revue systématique de Khairy et al.⁶ Le taux de complication mineure dans notre étude est de 8% (2 épisodes transitoires de fibrillation auriculaire, un hématome au point de ponction et une crise convulsive) soit comparable à celui décrit dans la littérature. Les deux épisodes de fibrillation auriculaire sont probablement liés à une irritation transitoire du septum interauriculaire par la prothèse. Ces complications ont été transitoires et sans conséquence sous traitement anticoagulant systématique. De plus nous avons réalisé chez 47 patients un Holter ECG 24 heures de contrôle à distance (délai moyen de 19 mois après la procédure) et aucun trouble de rythme supraventriculaire ou ventriculaire n'est retrouvé à distance.

Notre étude démontre que la fermeture endovasculaire du FOP dans la prévention secondaire du risque de récurrence d'un AVC ischémique est une technique sûre. Cette technique est associée à un succès d'implantation dans tous les cas, à une incidence de

complications basse et à des résultats à long terme excellents. La réalisation des procédures dans un centre de Cardiologie interventionnelle expérimenté avec les mêmes praticiens pour l'ensemble des procédures a certainement favorisé la faisabilité et la sécurité.

Contrairement aux études antérieures sur le suivi des patients avec AVC ischémique et fermeture endovasculaire du FOP, nous avons exclu de notre étude les patients avec thrombose veineuse profonde documentée considérant que ces patients ont une étiologie à leur AVC (embolie paradoxale) et une indication claire à la fermeture endovasculaire (figure 11). Le consensus d'experts des sociétés Françaises de Cardiologie et de Neuro-Vasculaire de 2006 va également dans ce sens pour les patients avec thrombose veineuse profonde puisqu'il propose la fermeture en première intention.

Notre suivi clinique est complété par une IRM cérébrale chez 44 patients. Cet examen permet d'une part de faire le diagnostic d'AVC ischémique silencieux (asymptomatique) et d'autre part d'avoir un marqueur d'évolutivité parfaitement reproductible et objectif ; c'est actuellement la technique référente en pratique clinique pour le diagnostic de récurrence d'AVC, objectif principal de l'étude. Il n'existe pas d'étude dans la littérature ayant systématiquement réalisée une IRM de contrôle pour les patients asymptomatiques. Une IRM a permis de dépister chez un patient l'apparition de deux lacunes lenticulaires bilatérales dont l'origine ischémique est très peu probable et semble plutôt liée à une HTA mal contrôlée. Ces lésions sont donc survenues indépendamment de la fermeture du FOP.

Notre population est jeune avec une moyenne d'âge de 41,2 ans \pm 9,2 (le patient le plus âgé a 55 ans). Plus de la moitié des patients (56%) n'a aucun facteur de risque cardiovasculaire. Le taux de facteurs de risque cardiovasculaires et l'âge moyen des patients sont comparables avec ceux des différentes études de la littérature sur la fermeture endovasculaire du FOP.^{6, 161, 165}

Pour l'ensemble de nos 50 patients, nous avons un recul moyen de 20,7 mois soit 85,8 patients-années. Il n'y a aucune récurrence mise en évidence par l'expertise clinique neurologique ni aucun argument pour une récurrence à l'IRM. Dans une revue systématique de Khairy et al,⁶ l'incidence de récurrences d'AVC ischémique à 1 an de la fermeture endovasculaire du FOP (soit 1355 patients) variait de 0 et 4,9% avec une médiane de 1,3%. Les études publiées par la suite retrouvent des résultats comparables et la Haute Autorité de Santé retient en 2005 une incidence de 1,3 % de récurrence d'AVC (AIT et infarctus cérébral) à 1 an de la fermeture endovasculaire du FOP en faisant la revue de 2269 patients. Ces données proviennent d'études distinctes, avec des définitions différentes des événements. La

réalisation systématique d'une IRM cérébrale de contrôle permet d'avoir un paramètre parfaitement objectif et reproductible pour juger d'une éventuelle récurrence ischémique.

Les caractéristiques de base des patients sont comparables avec celles des patients de l'étude FOP/ASIA de Mas et al (patients traités médicalement par Aspirine).⁵ Pour nos 43 patients avec FOP/ASIA notre recul est de 19,1 mois par rapport à la réévaluation clinique soit 68,5 patients/années (40 de ces patients ont eu une IRM) et il n'y a eu aucune récurrence d'AVC. Dans la population FOP-ASIA de Mas et al,⁵ on retrouve un taux de récurrence d'AVC ischémique (AIT et infarctus cérébral) de 5,2% par an avec un suivi de 4 ans, soit l'équivalent de 3,6 événements pour un suivi de 68,5 patients-année. Ces données ne sont certes pas comparables mais néanmoins, la similitude des populations étudiées et les résultats en terme de récurrence d'AVC ischémique font entrevoir une efficacité de la fermeture du FOP associée à la suppression de l'ASIA.

3.1.2 Apport de la littérature

De nombreuses études cas-témoins montrent qu'un FOP est détecté plus fréquemment chez les patients jeunes de moins de 55 ans ayant eu un AVC ischémique cryptogénique.⁵⁰ Il semble que cette association est d'autant plus forte que le FOP est associé à un ASIA et/ou que le shunt droite-gauche est important.^{46, 172} Mais l'hypothèse d'une relation causale entre FOP et AVC ischémique ne peut être affirmée sur la seule base d'études cas-témoins. Les résultats de 2 études prospectives,^{5, 36} contrastent avec ces études cas-témoins concluant que le risque d'AVC ischémique n'est pas influencé par la présence d'un FOP chez les patients recevant de l'Aspirine ou des anticoagulants oraux en prévention secondaire d'un AVC cryptogénique. Cependant, la comparaison se fait avec des AVC cryptogéniques de sujets jeunes sans FOP qui ont peut-être un risque intrinsèque élevé de récurrence pouvant masquer le risque lié à la présence du FOP. De plus l'étude FOP-ASIA a montré que les patients jeunes (18 à 55 ans) ayant à la fois un FOP et un ASIA ont, sous aspirine, un risque de récurrence 4 fois plus élevé que les patients sans anomalie du septum auriculaire.

Les données actuelles disponibles ne permettent pas de conclure à une relation causale certaine entre FOP et AVC cryptogénique. Cette anomalie est-elle responsable de l'AVC ou est-elle simplement le marqueur de la vraie cause ?^{51, 173} Le lien entre FOP-ASIA et AVC

cryptogénique n'est sûrement pas univoque. A côté du mécanisme de l'embolie paradoxale à partir d'une thrombose veineuse profonde où le rôle délétère du FOP est établi, d'autres mécanismes sont potentiellement imputables au FOP du fait que dans la majorité des cas cette thrombose veineuse profonde n'est pas documentée. Le développement de micro-thrombi dans le chenal même du FOP a été évoqué et confirmé par des études anatomopathologique.³⁷ Des études électrophysiologiques ont montré une vulnérabilité auriculaire accrue possiblement induite par une augmentation du « stretching » auriculaire.⁷⁹ Cette vulnérabilité auriculaire accrue pourrait être responsable d'une incidence plus grande de fibrillation auriculaire et donc d'accidents emboliques. Mais il n'existe aucune donnée dans la littérature évoquant une plus grande fréquence de troubles du rythme supraventriculaire chez les patients porteurs d'anomalie de la cloison interauriculaire.

Sur le plan thérapeutique, les antiagrégants plaquettaires constituent le traitement de référence en prévention secondaire après un AVC ischémique, en l'absence de cardiopathie à haut risque embolique justifiant alors une anticoagulation. Les antiagrégants plaquettaires sont bien tolérés mais leur efficacité dans l'indication particulière AVC cryptogénique/FOP du sujet jeune n'est pas évaluée. Certaines études suggèrent que les anticoagulants sont plus efficaces que l'Aspirine mais avec un très faible niveau de preuve scientifique.^{36, 141} L'un des moyens de prévention secondaire serait d'instaurer un traitement anticoagulant à vie tenant compte d'un risque de l'ordre de 1 à 2 % par an de survenue d'une hémorragie grave (incidence dans une population âgée de moins de 75 ans).¹⁷⁴ Dans ce contexte la cardiologie interventionnelle peut apporter, par la fermeture percutanée, une alternative au traitement anticoagulant à vie à condition que le FOP soit directement en cause dans la survenue de l'AVC ischémique. Cette perspective est appuyée par la faisabilité et la sécurité de la fermeture endovasculaire du FOP rapportées par les dernières études. De plus, une revue systématique rapporte une incidence médiane de récurrences d'AVC ischémique de 1,3 % à 1 an après fermeture endovasculaire contre une incidence médiane de 5,7 % à 1 an après traitement médical (ces données ne sont cependant pas comparables puisqu'elles proviennent d'études distinctes non randomisée).

Le groupe de travail sous l'égide des Sociétés Françaises de Cardiologie et de Neurovasculaire considère qu'aucune étude ne permet d'évaluer même avec un niveau scientifique faible, les bénéfices et les risques de la fermeture endovasculaire comparativement aux traitements antiplaquettaire ou anticoagulant. Cependant dans certaines situations il existe un faisceau d'arguments impliquant le FOP dans l'AVC cryptogénique du patient jeune. Cela a

conduit ces mêmes sociétés savantes à émettre des propositions sur l'indication de la fermeture endovasculaire du FOP.¹⁷⁰

De nombreuses études prospectives et randomisées sont en cours (RESPECT, CARDIA STAR, CLOSURE) et apporteront des éléments de réponse à moyen terme.

3.1.3 Traitement après la procédure

Il n'y pas de recommandation dans la littérature sur le traitement préventif de la thrombose de prothèse dans les 6 mois qui suivent son implantation (délai d'endothélialisation). Par contre il existe des recommandations émanant du fabricant de prothèse, à savoir une anticoagulation ou une antiagrégation plaquettaire pour les 6 mois qui suivent l'implantation en raison du risque de thrombose de prothèse mais également du risque de fibrillation auriculaire transitoire secondaire aux modifications induites au niveau du septum interauriculaire. Les résultats de notre étude retrouvent des résultats disparates qui ne sont basés ni sur les caractéristiques des patients ni sur un facteur temps. Ils reflètent l'absence de consensus sur la question. On a la possibilité d'introduire soit un traitement par double antiagrégation plaquettaire pendant 6 mois soit un traitement par anticoagulant pendant 6 mois associé à un traitement antiplaquettaire pendant les 3 premiers mois. Cette étude montre sur un petit nombre de cas que ces 2 stratégies thérapeutiques ont la même efficacité. En effet, aucune thrombose de prothèse n'a été mise en évidence et aucun accident ischémique silencieux iatrogène n'a été retrouvé à l'IRM cérébrale de contrôle comme cela a été décrit par certains auteurs.¹⁶⁶

Au long cours un traitement par antiagrégant plaquettaire (Aspirine ou Clopidogrel si intolérance à l'Aspirine) est indiqué (consensus des Sociétés de Françaises de Cardiologie et de Neurovasculaire).

3.1.4 Risque de récurrence

L'étude ne permet pas de juger sur d'éventuels facteurs de risque prédictifs de récurrence après la fermeture endovasculaire du FOP puisqu'il n'y a eu aucune récurrence iatrogène ou autre.

3.2 Migraine et fermeture du FOP

Dix huit patients de notre série ont des antécédents de migraine soit 35,3 % ; cette proportion correspond aux données de la littérature variant entre 22 et 61 % en fonction des études pour les patients avec FOP et AVC.^{82, 90, 175} Cette proportion est supérieure à celle des patients migraineux dans la population générale qui est de 8 à 13 %.⁸¹

Quatre patients (22 %) ont vu disparaître complètement leur symptomatologie migraineuse et 5 patients (27,8 %) n'ont eu aucune modification de leur symptomatologie. Le délai moyen de réévaluation clinique était de 19 mois avec un minimum de 11 mois soit largement à distance du délai d'endothélialisation complète de la prothèse. Nous n'avons pas séparé dans nos données les patients migraineux avec aura des patients migraineux sans aura. Les données de la littérature sur l'évolution des migraines après fermeture percutanée sont rapportées de manière hétérogène (patients migraineux avec ou sans aura séparés ou mélangés, catégories « diminution » et « disparition » séparées ou mélangées). De plus la définition quantitative ou qualitative de la « diminution » n'est jamais précisée dans les articles. Aucune étude ne présente d'analyse sur d'éventuels facteurs confondants (par exemple l'AVC) et aucune étude n'est randomisée. Le pourcentage de patients avec disparition des migraines varie entre 29 % et 83 % en fonction des études (tableau 5). Il est donc difficile d'avoir une idée précise de l'impact réel de la fermeture endovasculaire du FOP sur l'évolution des crises migraineuses. Seule une étude prospective et randomisée sans facteur confondant permettra d'évaluer l'impact réel de la fermeture endovasculaire sur l'évolution des migraines. Les résultats présentés oralement de MIST 1 sont mitigés et l'étude MIST II est en cours ; en attendant ces résultats il n'existe pour l'instant aucune indication à la fermeture du FOP pour le traitement de la migraine.

L'association migraine-FOP pourrait être liée au passage de substances normalement éliminées par le filtre pulmonaire, directement dans la circulation systémique. Pour étayer cette hypothèse, il aurait été intéressant de corrélérer la disparition du shunt avec la disparition

des crises migraineuses mais la petite taille des effectifs et la puissance des test statistique n'ont pas permis de retrouver de différence statistiquement significative entre le groupe « persistance des migraines » et le groupe « disparition des migraines ».

Comme déjà décrit dans la littérature pour les fermetures de FOP ou de communication interauriculaire, nous avons pu observer chez 2 patients sans antécédant, l'apparition de crises migraineuses après la fermeture de leur FOP.^{88, 176} Ces 2 patients ont été occlus avec une prothèse Cardia Intrasept. Cette symptomatologie nouvelle s'est développée les jours suivant la fermeture et a disparu dans un délai de 6 mois chez les 2 patients. L'apparition de cette symptomatologie pourrait être liée à l'activation et à l'agrégation plaquettaire sur le versant auriculaire gauche a la suite de la mise en place de la prothèse. La sérotonine stockée en grande partie dans les plaquettes, pourrait jouer un rôle primordial dans le déclenchement de ces crises migraineuses. La prescription d'une double antiagrégation plaquettaire pourrait diminuer l'incidence des migraines après implantation d'une prothèse sur le FOP.⁹⁴ Chez un de nos patients, l'apparition des crises migraineuses est survenue à 3 mois à l'arrêt du traitement par Clopidogrel et chez nos 2 patients les crises migraineuses ont disparu à 6 mois, date supposée d'endothélialisation complète de la prothèse.

3.3 Intérêt de l'évaluation échographique

3.3.1 Prévalence des shunts résiduels

La proportion de shunts résiduels retrouvée dans notre population est particulièrement importante par rapport aux données de la littérature qui retrouvent entre 0 et 34% de shunt résiduel après implantation d'une prothèse.¹⁴⁸⁻¹⁵⁹ L'ETT retrouve respectivement 15% et 32% de shunt résiduel au repos et après Valsalva et l'EDTC retrouve respectivement 34% et 76,5% de shunt au repos et après Valsalva. Cette différence importante s'explique en partie par la méthodologie des protocoles de recherche du shunt droit-gauche très différente et pas toujours optimale en fonction des études. Dans de nombreuses études, l'ETT sans imagerie d'harmonique et sans réalisation d'une épreuve de contraste (utilisation du doppler couleur) est utilisée pour la recherche de shunt résiduel.^{148, 150, 151, 155, 158} La manœuvre de Valsalva n'a

pas été systématiquement réalisée et dans la plupart des études les critères précis d'occlusion complète du FOP ne sont pas rapportés. Une seule étude dans la littérature utilise l'EDTC pour rechercher un shunt après fermeture endovasculaire du FOP alors que c'est l'examen le plus sensible pour la détection et la quantification du shunt droit-gauche.^{121, 128} Les auteurs de cette étude utilisant l'EDTC considéraient comme positif uniquement les shunts résiduels avec plus de 10 microbulles détectées.¹⁶⁷

Dans notre étude nous avons considéré la méthode diagnostique avec le protocole le plus sensible,¹²¹ et la présence d'une seule microbulle était suffisante au diagnostic positif de shunt. Le shunt était considéré minime quand moins de 20 microbulles étaient détectées. C'est une des raisons qui explique le nombre important de shunt retrouvé à l'EDTC. L'ETT a également été utilisée pour avoir une sensibilité maximale pour chaque patient (utilisation de l'imagerie d'harmonique et épreuve de contraste systématique). De plus pour chaque patient les examens ont été réalisés au repos et après manœuvre de Valsalva et nos résultats confirment que la manœuvre de Valsalva augmente la sensibilité de l'ETT et de l'EDTC. Pour conclure, seule l'utilisation de l'ETO ou de l'ETT utilisant l'imagerie d'harmonique et couplée au doppler transcrânien avec épreuve de contraste réalisée au repos et après manœuvre de Valsalva, permet de diagnostiquer de manière fiable l'absence de shunt résiduel et la fermeture complète de la nouvelle cloison interauriculaire.

Nos résultats retrouvent néanmoins un nombre particulièrement important de shunts résiduels après occlusion du FOP, ce qui contraste avec l'absence de récurrence d'AVC. Une autre explication est l'association fréquente de FOP-ASIA dans notre population (86 %). Certains auteurs ont décrit une plus grande difficulté dans l'occlusion endovasculaire des FOP larges avec un ASIA.¹⁶⁷ Il y a trop peu de patients avec FOP seul dans notre cohorte pour trouver une différence statistiquement significative en terme de shunt résiduel entre les patients avec FOP seul et ceux avec FOP-ASIA. Une autre possibilité pour expliquer ce grand nombre de shunts résiduels est l'implantation de prothèse de grande taille utilisée pour couvrir l'ensemble de l'ASIA. Cependant, il n'y a pas de données dans la littérature pour étayer cette hypothèse.

3.3.2 Contrôle de la cloison interauriculaire

Aucune persistance d'un ASIA n'a été mise en évidence au contrôle échographique de la cloison interauriculaire. La prothèse était correctement placée sur le septum interauriculaire chez tous les patients. Un des mécanismes physiopathologiques pour expliquer la survenue d'AVC cryptogénique chez les sujets jeunes avec FOP-ASIA, est la formation de thrombus in situ dans l'ASIA ou dans le chenal du FOP.⁴⁰ Ce mécanisme potentiel a été traité chez tous nos patients sous réserve de la sensibilité inférieure de l'ETT par rapport à l'ETO pour le diagnostic d'ASIA.³⁹

Pour nos patients, le succès de la procédure a été de 100 % mais nous avons pu observer un nombre important de shunts résiduels. Cependant il n'y a aucune récurrence d'AVC ischémique de nature cardio-embolique. La présence d'un shunt résiduel après occlusion du FOP ne semble pas prédictive d'une récurrence d'AVC dans notre étude. Nous n'avons pas de donnée exacte sur la quantification du shunt droite-gauche avant la fermeture du FOP mais il est probable que l'intervention a permis, chez la majorité des patients, de réduire l'importance du shunt. Le traitement de l'ASIA et le comblement par la prothèse du chenal entre le septum primun et le septum secundum peuvent jouer un rôle important dans la diminution du risque de thrombose in-situ. De plus, la modification de la géométrie de la cloison interauriculaire peut après l'implantation, défavoriser l'embolie paradoxale. La persistance d'un shunt résiduel ne doit pas remettre en cause le potentiel bénéfique de la fermeture endovasculaire du FOP pour la prévention du risque d'AVC ischémique. Une nouvelle intervention doit être discutée uniquement en cas de récurrence d'infarctus cérébral, ce qui ne s'est pas produit dans notre série.

3.2.3 Comparaison ETT et EDTC

L'EDTC est une technique d'imagerie non invasive plus sensible que l'ETT pour la détection et la quantification du shunt droit-gauche.^{121, 128} C'est également ce qui a été retrouvé dans notre étude sous réserve que l'EDTC n'a pas de valeur localisatrice et que ces deux examens n'ont pas été comparés à l'ETO, gold standard pour la recherche de FOP (habituellement la sensibilité de ces 2 examens est jugée par rapport à l'ETO). L'ETT n'a pas

permis de quantification fiable du shunt alors que l'EDTC a permis un décompte minutieux de chaque bulle. L'ETT utilisant l'imagerie d'harmonique a démasqué 7 shunts droite-gauche au repos et 15 après Valsalva contre respectivement 16 et 36 au repos et après Valsalva à l'EDTC. Cette différence importante n'est pas habituelle dans la littérature,¹²⁹ mais il n'existe aucune étude comparant ces examens après une fermeture endovasculaire de FOP. Nos résultats montrent que la sensibilité de l'ETT par rapport à l'EDTC est médiocre pour les shunts minimes mais qu'elle est bonne pour les shunts modérés à large (75% au repos et 68,5% après manœuvre de Valsalva). La proportion de shunts droite-gauches minimes (moins de 20 bulles à l'EDTC) après fermeture endovasculaire (75% dans notre série au repos et 36% après Valsalva) est probablement beaucoup plus importante que celle dans la population générale avec FOP. Cela pourrait expliquer tout d'abord le nombre important de shunts résiduels retrouvés dans notre étude en utilisant des méthodes diagnostiques très sensibles et d'autre part la différence importante de sensibilité entre l'ETT et l'EDTC. Un décompte minutieux de chaque bulle n'a pas été possible à l'ETT alors qu'à l'EDTC, chaque bulle a pu être individualisée sous la forme de « hit » sur le spectre doppler pulsé, d'où une quantification fiable et précise.

Un shunt résiduel a été diagnostiqué à l'ETT et non à l'EDTC, la sensibilité de ce dernier examen n'est donc pas parfaite. De plus l'EDTC n'a pas de valeur localisatrice et un shunt mis en évidence peut potentiellement correspondre à la présence exceptionnelle de fistule artério-veineuse pulmonaire.¹¹⁸

Nos données montrent également les limites de l'ETT en cas de mauvaise échogénicité, plus particulièrement par la disparition de la fenêtre échographique au cours de la manœuvre de Valsalva.¹²⁹

3.2.4 Evaluation des différentes prothèses

Trois types de prothèses ont été implantés chez les 47 patients ayant bénéficié d'une ETT et d'un EDTC. La faiblesse des effectifs et la disparité de répartition des différentes prothèses n'ont pas permis de retrouver de différence statistiquement significative en terme de shunt résiduel entre les 3 prothèses ou en comparant directement la prothèse Amplatz PFO et la prothèse Cardia Intrasept. Il est donc difficile de conclure à l'efficacité supérieure d'une des prothèses pour occlure définitivement le FOP. En terme de sûreté, aucune prothèse n'a posé de problème ni de complication spécifique à son implantation. Il n'existe pas de donnée dans la littérature comparant les résultats obtenus après implantation des différentes prothèses.

V Conclusion

Il existe une association forte entre foramen ovale perméable et AVC cryptogénique de l'adulte jeune (< 55 ans). Cette association semble particulièrement forte lorsque le FOP est associé à un ASIA et/ou lorsque le shunt droit-gauche est important. Cette association basée uniquement sur des études cas-témoins ne suffit pas à établir une relation causale, le doute sur l'hypothèse d'une association indirecte avec l'existence d'un facteur de confusion ne pourra être levé que par des essais randomisés démontrant une réduction significative du risque d'infarctus cérébral après fermeture endovasculaire. Cependant, la survenue d'un accident ischémique cérébral cryptogénique chez le sujet jeune doit systématiquement faire rechercher une association FOP/ASIA dont la prise en charge doit être discutée conjointement entre cardiologues et neurologues spécialisés dans le domaine.

Notre travail confirme la faisabilité et la sécurité de la fermeture endovasculaire du FOP, conditions indispensables à la réalisation d'un acte invasif chez des sujets jeunes dans la mesure où son efficacité n'est pas encore prouvée scientifiquement. Les indications de fermeture dans notre population ont été posées selon les « Bonnes pratiques » médicales du CHU de Nantes et ne diffèrent pas fondamentalement des dernières recommandations des Sociétés Savantes impliquées.

Le suivi clinique et l'IRM cérébrale, méthode de référence pour le diagnostic d'infarctus cérébral, n'ont retrouvé aucune récurrence ischémique. Ce résultat apporte un argument supplémentaire solidement étayé par l'IRM cérébrale, en faveur d'une diminution du risque de récurrence d'un AVC ischémique après fermeture percutanée du FOP. Le nombre important de shunts résiduels contraste singulièrement avec cette absence de récurrence. La modification de l'anatomie et de la géométrie de la cloison interauriculaire ainsi que la suppression de l'ASIA après l'implantation de la prothèse pourrait jouer un rôle essentiel dans la prévention, et expliquer ce paradoxe. Les patients doivent être encouragés à participer aux essais thérapeutiques qui seuls permettront d'affirmer le lien de causalité entre FOP et AVC cryptogénique situant définitivement la place des différentes stratégies thérapeutiques. Si quelque études non randomisées ont montré l'intérêt d'une occlusion percutanée du FOP pour prévenir le risque de récurrence d'AVC, aucune étude ne compare cette technique au traitement antiagrégant ou anticoagulant. Dans l'avenir, ces essais pourront certainement s'appuyer sur des études génotypiques pour déterminer les patients qui bénéficieront le plus d'une fermeture endovasculaire de leur FOP en prévention secondaire d'un AVC cryptogénique.

Références bibliographiques

1. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28(9):1702-9.
2. Leys D, Bandu L, Henon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59(1):17-20.
4. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55(8):1172-9.
5. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
6. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139(9):753-60.
7. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat* 1999;12(5):362-74.
8. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart* 2002;88(1):104-10.
9. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996;20(6):465-72.
10. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004;90(11):1315-20.
11. Parsons FG, Keith A. Seventh Report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland, 1896-97. *J Anat Physiol* 1897;32(Pt 1):164-86.
12. Fawcett E, Blachford JV. The Frequency of an Opening between the Right and Left Auricles at the Seat of the Foetal Foramen Ovale. *J Anat Physiol* 1900;35(Pt 1):67-70.
13. Scammon RE, Norris EH. On time of the post-natal obliteration of the blood-passages (foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus). *Anat Rec* 1918;15(165-180).
14. Patten BM. The closure of the foramen ovale. *Am J Anat* 1931;48(19-44).

15. Seib GA. Incidence of the patent foramen ovale. *Am J Anat* 1934;55(511-525).
16. Wright RR, Anson BJ, Cleveland HC. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. *Anat Rec* 1948;100(331-335).
17. Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med* 1972;55(1):11-3.
18. Sweeney LJ, Rosenquist GC. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 1979;98(2):194-9.
19. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Quart J Med* 1930;23(135-150).
20. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87(1):15-21.
21. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clin Proc* 1999;74(9):862-9.
22. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1768-76.
23. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):613-23.
24. Strotmann JM, Voelker W, Schanzenbaecher P. Persistence of the eustachian valve in secundum atrial septal defects: possible implications for cerebral embolism and transcatheter closure procedures. *Heart* 2001;86(1):E5.
25. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(3):231-3.
26. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(6):1066-72.
27. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):203-10.
28. Gresham GA. Networks in the right side of the heart. *Br Heart J* 1957;19(3):381-6.
29. Bankl H, Kretschmer G. [Residues of embryonic structures in human cardiac atria. A contribution to their significance in heart catheterization]. *Beitr Pathol Anat* 1968;138(1):1-35.

30. Grosogeat Y, Lhermitte F, Carpentier A, Facquet J, Alhomme P, Tran T. [Aneurysm of the interauricular septum revealed by a cerebral embolism]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1973;66(2):169-77.
31. Mall F. Aneurysm of the membranous septum projecting into the right atrium. *Anat Rec* 1912(6):291-6.
32. Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):1030-8.
33. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(6):1370-82.
34. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99(15):1942-4.
35. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(5):1223-9.
36. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-31.
37. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102(2):62-5.
38. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(6):644-56.
39. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91(11):2785-92.
40. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(4):1000-9.
41. Zabalgoitia-Reyes M, Herrera C, Gandhi DK, Mehlman DJ, McPherson DD, Talano JV. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol* 1990;66(7):761-4.
42. Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(1-2):4-10.
43. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *Am Heart J* 2000;139(1 Pt 1):149-52.

44. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318(18):1148-52.
45. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2(8601):11-2.
46. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, 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* 1993;24(12):1865-73.
47. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992;69(16):1316-20.
48. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117(6):461-5.
49. Hausmann D, Mugge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70(6):668-72.
50. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107(1):5-9.
51. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):440-5.
52. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(7):797-802.
53. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29(5):944-8.
54. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109(6):456-62.
55. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31(10):2407-13.
56. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131(1):158-61.
57. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003;10(2):129-35.
58. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000;86(4A):51G-2G.

59. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-51.
60. Goedde TA, Conetta D, Rumisek JD. Chiari network entrapment of thromboemboli: congenital inferior vena cava filter. *Ann Thorac Surg* 1990;49(2):317-8.
61. Benbow EW, Love EM, Love HG, MacCallum PK. Massive right atrial thrombus associated with a Chiari network and a Hickman catheter. *Am J Clin Pathol* 1987;88(2):243-8.
62. Morishita Y, Yamashita M, Yamada K, Arikawa K, Taira A. Cyanosis in atrial septal defect due to persistent eustachian valve. *Ann Thorac Surg* 1985;40(6):614-6.
63. Raffa H, al-Ibrahim K, Kayali MT, Sorefan AA, Rustom M. Central cyanosis due to prominence of the eustachian and thebesian valves. *Ann Thorac Surg* 1992;54(1):159-60.
64. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993;24(1):31-4.
65. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1066-9.
66. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993;119(6):461-5.
67. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004;35(1):46-50.
68. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 1998;160(2):158-60.
69. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34(1):28-33.
70. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(3):261-8.
71. Lichy C, Reuner KH, Buggle F, et al. Prothrombin G20210A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(1):83-7.
72. Hirsh J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990;65(6):45C-9C.
73. Eggebrecht H, Naber CK, Plato C, Erbel R, Bartel T. Analysis of fossa ovalis membrane velocities by transesophageal Doppler tissue echocardiography: a novel approach

to functional assessment of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(11):1161-6.

74. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005;353(22):2361-72.

75. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340(8819):561-4.

76. Falk V, Walther T, Krankenberg H, Mohr FW. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(2):90-2.

77. Maroto LC, Molina L, Carrascal Y, Ruffilanchas JJ. Intracardiac thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(5):807-10.

78. Marazanof M, Roudaut R, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm. Morphological characteristics in a large population: pathological associations. A French multicenter study on 259 patients investigated by transoesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 1995;52(1):59-65.

79. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31(2):398-403.

80. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-94.

81. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002;59(2):232-7.

82. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33(3):706-11.

83. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(6):327-30.

84. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52(8):1622-5.

85. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005;65(9):1415-8.

86. Buring JE, Hebert P, Romero J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995;52(2):129-34.

87. Gaddum JH, Hebb CO, Silver A, Swan AA. 5-Hydroxytryptamine; pharmacological action and destruction in perfused lungs. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1953;38(4):255-62.

88. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356(9242):1648-51.
89. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003;16(1):39-42.
90. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62(8):1399-401.
91. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):489-92.
92. Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):493-5.
93. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. *Am Heart J* 2006;151(4):922 e1-5.
94. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart* 2005;91(9):1173-5.
95. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53(10):1478-80.
96. Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2004;21(1):33-6.
97. Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(6):449-52.
98. Ha JW, Shin MS, Kang S, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001;87(5):669-71, A11.
99. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1823-30.
100. Berkompas DC, Sagar KB. Accuracy of color Doppler transesophageal echocardiography for diagnosis of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7(3 Pt 1):253-6.

101. Gin KG, Huckell VF, Pollick C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1994-2000.
102. Dubourg O, Bourdarias JP, Farcot JC, et al. Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1984;4(3):587-94.
103. Shub C, Dimopoulos IN, Seward JB, et al. Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: experience with 154 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(1):127-35.
104. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(1):66-72.
105. de Belder MA, Tourikis L, Griffith M, Leech G, Camm AJ. Transesophageal contrast echocardiography and color flow mapping: methods of choice for the detection of shunts at the atrial level? *Am Heart J* 1992;124(6):1545-50.
106. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993;24(7):1020-4.
107. Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997;38(1):21-5.
108. Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44(9):1603-6.
109. Kornbluth M, Liang DH, Paloma A, Schnittger I. Native tissue harmonic imaging improves endocardial border definition and visualization of cardiac structures. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(7):693-701.
110. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(3):176-81.
111. Thanigaraj S, Valika A, Zajarias A, Lasala JM, Perez JE. Comparison of transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of right-to-left atrial shunting using agitated saline contrast. *Am J Cardiol* 2005;96(7):1007-10.
112. Hata JS, Ayres RW, Biller J, et al. Impact of transesophageal echocardiography on the anticoagulation management of patients admitted with focal cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 1993;72(9):707-10.

113. Rahmatullah AF, Rahko PS, Stein JH. Transesophageal echocardiography for the evaluation and management of patients with cerebral ischemia. *Clin Cardiol* 1999;22(6):391-6.
114. Kapral MK, Silver FL. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161(8):989-96.
115. Harloff A, Handke M, Reinhard M, Geibel A, Hetzel A. Therapeutic strategies after examination by transesophageal echocardiography in 503 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(3):859-64.
116. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22(6):740-5.
117. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468-81.
118. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(6):490-6.
119. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74(4):381-4.
120. Horner S, Ni XS, Weihs W, et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997;150(1):49-57.
121. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33(9):2211-6.
122. Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts : time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000;31(7):1640-5.
123. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999;30(6):1234-9.
124. Droste DW, Reisener M, Kemeny V, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999;30(5):1014-8.
125. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999;30(9):1827-32.

126. Droste DW, Jekentaite R, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of Echovist-200 and Echovist-300, timing of the Valsalva maneuver, and general recommendations for the performance of the test. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(4):235-41.
127. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27(12):2251-5.
128. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25(6):1265-7.
129. Souteyrand G, Motreff P, Lusson JR, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):147-54.
130. Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005;26(6):549-57.
131. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(1):234-40.
132. Nusser T, Hoher M, Merkle N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):322-9.
133. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(7):1042-50.
134. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46(5):1301-5.
135. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112(7):1063-72.
136. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004;35(9):2145-9.
137. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994;25(4):782-6.
138. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack.

French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130(5):1083-8.

139. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999;15(1):57-64.

140. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(3):347-50.

141. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001;94(7):699-703.

142. Casaubon L, McLaughlin P, Webb G, Yeo E, Merker D, Jaigobin C. Recurrent stroke/TIA in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci* 2007;34(1):74-80.

143. Harvey JR, Teague SM, Anderson JL, Voyles WF, Thadani U. Clinically silent atrial septal defects with evidence for cerebral embolization. *Ann Intern Med* 1986;105(5):695-7.

144. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996;47(5):1162-6.

145. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28(12):2376-81.

146. Giroud M, Tatou E, Steinmetz E, et al. The interest of surgical closure of patent foramen ovale after stroke: a preliminary open study of 8 cases. *Neurol Res* 1998;20(4):297-301.

147. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):III171-5.

148. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992;86(6):1902-8.

149. Ende DJ, Chopra PS, Rao PS. Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 1996;78(2):233-6.

150. Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1311-6.

151. Sievert H, Horvath K, Zadan E, et al. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemic attack/stroke. *J Interv Cardiol* 2001;14(2):261-6.

152. Beitzke A, Schuchlenz H, Gamillscheg A, Stein JJ, Wendelin G. Catheter closure of the persistent foramen ovale: mid-term results in 162 patients. *J Interv Cardiol* 2001;14(2):223-9.
153. Butera G, Bini MR, Chessa M, Bedogni F, Onofri M, Carminati M. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Ital Heart J* 2001;2(2):115-8.
154. Wahl A, Meier B, Haxel B, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001;57(7):1330-2.
155. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106(9):1121-6.
156. Du ZD, Cao QL, Joseph A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: intermediate-term risk of recurrent neurological events. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(2):189-94.
157. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):2019-25.
158. Bruch L, Parsi A, Grad MO, et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation* 2002;105(24):2845-8.
159. Onorato E, Melzi G, Casilli F, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003;16(1):43-50.
160. Guerin P, Lambert V, Godart F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(2):164-8.
161. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):750-8.
162. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart* 2004;90(2):219-24.
163. Bayard YL, Ostermayer SH, Hein R, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8(3):216-25.
164. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):302-9.
165. Schuchlenz HW, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2005;101(1):77-82.

166. Dorenbeck U, Simon B, Skowasch D, et al. Cerebral embolism with interventional closure of symptomatic patent foramen ovale: an MRI-based study using diffusion-weighted imaging. *Eur J Neurol* 2007;14(4):451-4.
167. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really "shut the door?" A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke* 2004;35(9):2140-4.
168. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale: impact of device design on safety and efficacy. *Heart* 2004;90(2):186-90.
169. Maisel WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: moving beyond equipoise. *Jama* 2005;294(3):366-9.
170. Mas JL, Derumeaux G, et al. Société Française Neuro-Vasculaire/Société Française de Cardiologie. Consensus sur les indications de la fermeture endovasculaire du foramen ovale perméable après un accident ischémique cérébral. 2006;<http://www.cardio-sfc.org>.
171. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347(21):1713-6.
172. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JI, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002;33(1):293-6.
173. Amarenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart* 2005;91(4):441-3.
174. Connolly S. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343(8911):1509.
175. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(2):102-6.
176. Rodes-Cabau J, Molina C, Serrano-Munuera C, et al. Migraine with aura related to the percutaneous closure of an atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60(4):540-2.

Annexes

MAQUETTE RESULTAT FOP

NOM SEXE AGE

Caractéristique du FOP :

Présence d'une valve d'Eustache	FOP_EUST	0=NR	1=O	2=N
Associé à un ASIA	FOP_ASIA	0=N	1=O	
Largeur du FOP > 2 mm	FOP_LARG	0=NR	1=O	2=N
Shunt spontané	FOP_SPON	0=NR	1=O	2=N

Caractéristique de l'AVC

Date de l'AVC	AVC_DATE			
Manœuvre de Valsalva	AVC_VAL	0=N	1=O	
AVC récidivant	AVC_REC	0=1ere épisode clinique et radio 1=1 ^{ère} épisode clinique et séquelles anciennes IRM 21= récidive clinique sans traitement 22= récidive clinique sous traitement 3= territoire vasculaire multiple à l'IRM initiale 4= asymptomatique et séquelles radiologiques		

Bilan de thrombophilie

THROMB

Pas de bilan =0
Bilan négatif=1
Déficit en prot C=2
Déficit en prot S=3
Antithrombine III=4
Facteur II de Leiden=5
Facteur V de Leiden=6
Anti-corps anti-phospholipide=7
Homocystéine=8

Occlusion

Date	OCC_DATE	
Prothèse	OCC_PROT	Amplatz=1 Cardioinrasept=2 Helex=3

Traitement

Ttt pdt 6 mois	TTT_6M	Plavix=1
Ttt au long cours	TTT_LC	Kardegic=2 Previscan=3 Aucun traitement=4

Clinique après fermeture

Signes neuro	CL_NEURO	Aphasie=1 Flou visuel=2 Déficit sensitif=3 Déficit moteur =4 Rien=0
Signes cardio	CL_CARD	Rien=0 Palpitations=1 Douleur tho=2 Dyspnée=3

Facteurs de risque cardiovasculaires

FDR_CV	Rien=0 Tabac=1 Dyslipidémie=2 Diabète= 3 HTA=4 Hérédité=5
--------	--

Antécédent de migraine

ATCD_MIG	0= non 1= Oui	Pas d'amélioration après fermeture=10 Amélioration avt 3 mois=11 Amélioration 3-6 mois=12 Amélioration>6 mois=13
----------	------------------	---

AME_MIG	0= Diminution des crises d'au moins 50% 1= Disparition totale 2= Apparition de crises après la fermeture
---------	--

ETT

Surface de l'oreillette G	ETT_OG	0= augmentée	1= normale	
Prothèse en place	ETT_PROT	0=N	1=O	
Persistance d'un ASIA	ETT_ASIA	0=N	1=O	
Shunt spontané	ETT_SPON	0=N	1=O, petit	2=O, large
Shunt après Valsalva	ETT_VAL	0=N	1=O, petit	2=O, large

Echo doppler trans-crânien

Shunt spontané	EDTC_SPON	0=N	1=B	2=C	3=D
Shunt après Valsalva	EDTC_VAL	0=N	1=B	2=C	3=D

Holter ECG

HOLTER	Normal=0	TRSV=1	TRV=2
--------	----------	--------	-------

IRM cérébrale

Récidive AVC	IRM_DATE		
	IRM_AVC	0=N	1=O
Délais entre l'occlusion du FOP et l'IRM de contrôle	DEL_OCIRM		

Titre de la thèse :

Foramen ovale perméable et AVC cryptogénique du sujet jeune : évaluation à long terme d'une cohorte nantaise de 50 patients traités par fermeture endovasculaire.

Résumé :

De nombreuses études cas-témoins ont montré une relation statistique entre la présence d'un FOP et la survenue d'un AVC cryptogénique chez le sujet jeune, mais cela ne signifie pas une association causale. Cependant, il existe un faisceau d'arguments en faveur de la fermeture endovasculaire du FOP pour une meilleure prévention du risque de récurrence d'infarctus cérébral dans certains groupes de patients. Notre travail confirme la faisabilité et la sécurité de la fermeture endovasculaire du FOP, technique associée à un succès d'implantation dans tous les cas et n'entraînant aucune complication majeure. Le suivi clinique et l'IRM cérébrale, méthode de référence pour le diagnostic d'infarctus cérébral, n'ont retrouvé aucune récurrence dans notre cohorte de 50 patients avec un suivi moyen de $20,6 \pm 10,1$ mois. Les données dans notre population sont en faveur d'une réelle efficacité de la fermeture du FOP pour prévenir le risque d'infarctus cérébral, que seul un essai thérapeutique randomisé pourra affirmer.

Mots clefs : Foramen ovale perméable, AVC ischémique cryptogénique, fermeture endovasculaire, récurrence d'infarctus cérébral, IRM cérébrale, échocardiographie de contraste, écho-doppler transcrânien.