

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 174

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Cardiologie et maladies cardiovasculaires

Par

Claire DEGUINES

Née le 24 avril 1983 à Calais (62)

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2013

Fermeture du Foramen Ovale Perméable en prévention
secondaire d'un premier Accident Vasculaire Cérébral
cryptogénique chez le jeune de moins de 55 ans.

Président : Monsieur le Professeur Olivier Baron

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Patrice Guérin

Sommaire

Remerciements	5
Abréviations	8
Résumé	9
Introduction	11
1 Accidents Vasculaires Cérébraux	13
a) Définition	13
b) Epidémiologie des AVC et enjeux de santé publique	14
c) Etiologie et classification des AVC ischémiques	14
d) Diagnostic de l'AVC et bilan étiologique	15
2 Foramen Ovale Perméable et immaturité du septum inter auriculaire	16
a) Définition	16
b) Prévalence et diagnostic du FOP et de l'ASIA	19
3 Lien entre le FOP et l'AVC cryptogénique	20
a) Prévalence du FOP dans les AVC cryptogénique	20
b) Récurrence des AVC en cas de FOP ou de FOP et ASIA	22
c) Facteurs de risques d'AVC en cas de FOP	23
d) Risque d'un premier AVC en cas de FOP	24
e) Physiopathologie du FOP dans l'AVC	24

4	Prise en charge et prévention secondaire d'un AVC cryptogénique	26
a)	Lutte contre les facteurs de risques cardiovasculaires	26
b)	Traitement médical	27
c)	Récurrence sous traitement médical	28
d)	Traitement par fermeture de FOP	29
e)	Complications des procédures	30
f)	Récurrence après fermeture de FOP versus après traitement médical	31
	Matériel et méthode	34
1	Population	34
2	Diagnostic de l'AVC initial et bilan étiologique	37
3	Echocardiographie trans-œsophagienne et caractéristiques de la cloison inter auriculaire	38
4	Décision de fermeture du FOP par voie percutanée	39
5	Procédure de fermeture percutanée	41
6	Définition de la récurrence d'accident vasculaire cérébral	42
7	Suivi des patients	43
8	Analyses statistiques	43

Résultats	44
1 Caractéristiques des patients avant fermeture	44
2 Résultats des procédures	46
3 Suivi des patients	50
a) Suivi clinique, échographique et IRM des patients	50
b) Complications dites tardives	51
c) Traitement actuel	52
d) Récidive	53
Discussion	55
1 Interprétation de nos résultats	55
2 Comparaison aux données de la littérature	57
3 Présentation des récentes études randomisées	59
4 Meta-analyses récentes	64
5 Recommandations actuelles concernant la prise en charge du FOP dans les suites d'un AVC	66
6 Limites de notre étude	68
Conclusion	69
Références	71

Remerciements

A mon directeur de thèse Mr le Pr Patrice Guérin : Patrice, tu me fais l'honneur de juger mon travail aujourd'hui. Merci de m'avoir confié ce travail de thèse et merci pour tes conseils et tes encadrements dans mes différents travaux universitaires. Je te remercie également de m'avoir guidée tout au long de mon internat sur la voie de la cardiopédiatrie et d'avoir toujours respecté mes choix.

A Mr le Pr Jean-Noël Trochu : Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir acceptée dans la famille des cardiologues le jour où je suis venue frapper à votre porte et merci d'avoir toujours été de bon conseil pour m'épanouir en tant que cardiologue.

A Mr le Pr Olivier Baron : Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Merci pour vos enseignements lors des quelques chirurgies cardiopédiatriques auxquelles j'ai pu assister à vos côtés. Et merci d'avoir participé à éveiller ma curiosité cardiopédiatrique.

Au Dr Thibaut Manigold : Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et de m'avoir laissée poursuivre ton travail de thèse. Travailler à tes côtés a toujours été un plaisir. Ton calme et ta patience dans des situations d'urgence m'ont beaucoup appris. Aussi j'aimais beaucoup refaire le monde avec toi lors des « pizzas » de garde.

A ma famille

A mes parents : mon plus fidèle soutien durant ces douze années d'études et durant ces trente dernières années, capable d'endurer mes coups de sang, coup de feu, coup de cœur, coup de Raymond. Sans vous, jamais je ne serai ce que je suis aujourd'hui. MERCI

A mon papa : à tes photos du Cap Blanc Nez qui me permettent de voyager depuis mon bureau.

A ma maman : toujours prête pour une ballade chronométrée le long de « ma mer », pendant mes révisions.

A Jiji, Jean-Bapt, Grégui, mes frères et sœurs avec qui j'ai pu animer certains des repas familiaux pour rendre la famille encore plus VIVANTE.

A Caro et Emeric : mes beaux frères et sœur : désolée d'animer si vivement les repas de cette famille.

A mon filleul Paul. A mes neveux Arthur, Augustin et Céleste.

A mes amis :

A Valente, mon demi-cerveau : des scouts à la Fac en passant par le hockey, on a tout partagé. Et ce n'est pas fini !

A ma « Sage-femme pourrie », Camille. Ca y est, tu peux enfin m'appeler « Doc moisi ».

A ma Lolo, toujours à l'écoute.

A Tif- touf, à mon fidèle Romano et à son Arthur.

Aux Chtis copains de la Catho : Les copines BB, Clémence, Lulu, Divine, Benoito, Juliettack, Glaire, Nannus, Biloute. Les copains Tim, Jacouillon, Ch'Corneu.

Aux bizutages, aux sein Luc, à Evian, à Courch'

Aux Nantais :

Nico même à l'autre bout du monde je pense à toi qui me comprend : « Mais qui es tu Claire Deguines ? »

A Jéjé qui m'a appris à ne pas parler pour ne rien dire. J'ai beaucoup aimé être ta colocataire. A sophie que je connais peu encore.

Aux Ecosais, et autres amateurs de bières : Benny, Ludo, Lulu, Marion, Vince, Laurent et Sylvie.

A Claire et son Tom : toujours présents.

A mes potes psy Sylvain, Nelly.

A mes chefs et à tous les Cardiopodes :

Jean Pierre, seul chef avec qui j'ai pu « rapper » durant les visites, à PJ, qui m'a appris à synthétiser les dossiers et à staffer les cas difficiles (ou Fatales C...), à la Roche sur Fion et à Boiffardo.

A Vince de m'avoir rassurée et soutenue à coup de « J'suis pas inquiet Clairette »

A mon Vévé, co-interne et chef, « bon comme du bon pain ».

A Aurélie qui m'a appris à toujours cadrer les dossiers, et pour sa bonne humeur.

A Laurianne : merci de m'avoir appris la rigueur et de m'avoir conforté dans mon choix cardiopédiatrique, merci pour les virgules et les fautes d'orthographe.

A la mère Michel et à son chat : fidèle tant pour le compagnonnage professionnel que personnel.

Aux Bélougas et à Aude.

Aux ptits cardiopodes : Plexis Boy, Andorfine.

A mes derniers co-internes que j'ai pris plaisir à torturer, Nico, Marianne, Cécile, Enora.

En cardiologie, j'ai trouvé de vrais amis.

A Moinette

Anyway: « Love your life ».

Abréviations

ASIA : Anévrysme du Septum Inter Auriculaire

FOP : Foramen Ovale Perméable

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SIA : Septum Inter Auriculaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

AAP : Anti agrégant plaquettaire

AIT : Accident Ischémique Transitoire

NACO : Nouvel Anti Coagulant Oral

ETO : Echographie Trans Œsophagienne

ETT : Echographie Trans Thoracique

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe.

SFC : Société Française de Cardiologie.

SFNV : Société Française de Neuro Vasculaire.

CIA : Communication Inter Auriculaire

Résumé

Contexte : Sous traitement médical bien conduit, le risque de récurrence d'un AVC cryptogénique semble plus élevé chez le jeune < 55 ans porteur d'un FOP associé à un ASIA. A ce jour les recommandations ne laissent pas de place à l'occlusion du FOP en prévention secondaire d'un premier AVC cryptogénique sauf en cas de récurrence sous traitement médical bien conduit. Au CHU de Nantes la rédaction de bonnes pratiques par l'équipe de neurologie et de cardiologie a amené, pendant plusieurs années, à occlure le FOP de ces patients en prévention secondaire après un premier AVC cryptogénique.

But : Etudier le devenir des patients ayant bénéficié d'un tel traitement et comparer le taux de récurrence d'accident ischémique cérébral aux taux décrits dans la littérature.

Méthode : Il s'agit d'une étude mono centrique, rétrospective. Tous les patients âgés de moins de 55 ans et ayant bénéficié d'une occlusion percutanée de FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique ont été inclus. Ils avaient tous bénéficié d'un bilan étiologique exhaustif d'AVC qui était négatif. Ils recevaient tous un traitement antiagrégant plaquettaire en complément de l'occlusion de FOP. Le taux de récurrence d'AVC était évalué par un questionnaire. 47 patients ont bénéficié d'une évaluation par IRM cérébrale à un an.

Résultats : 106 patients (40.5 ± 8.5 ans) ont été inclus. 90.1 % avaient un FOP associé à un ASIA, les autres avaient tous des shunts spontanés droit-gauche larges. Seule une récurrence d'AVC a été constatée à 5 ans (suivi moyen).

Conclusion : Le taux de récurrence à long terme des patients jeunes ayant bénéficié d'une occlusion percutanée de FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique semble faible. Dans notre étude de cohorte, il semble que le taux de récurrence d'accident ischémique cérébral était moindre que le taux classiquement décrit dans les études

sous traitement médical seul. L'intérêt de l'occlusion du FOP dans cette population est en cours d'évaluation dans une étude prospective randomisée à laquelle le CHU de Nantes est fortement associé.

Introduction

L'accident vasculaire cérébral ischémique est de nos jours une cause fréquente de décès et de handicap dans les sociétés occidentales. Son incidence augmente avec l'âge, cependant une minorité des AVC ischémiques touche des patients jeunes. Parmi les AVC ischémiques, on retrouve environ 30 % d'AVC dit cryptogénique, c'est-à-dire sans cause identifiée.

Le foramen ovale perméable est un vestige embryonnaire retrouvé dans 25 % (1) de la population générale. Il a été prouvé par plusieurs études que la prévalence des FOP était bien supérieure chez les patients ayant présenté un AVC cryptogénique et ce d'autant plus lorsqu'ils avaient moins de 55 ans (prévalence estimée à 46 % dans cette sous population (2)). Partant de ces constatations, de nombreuses études ont voulu mettre en évidence un lien de causalité entre le FOP et l'AVC ischémique.

Plusieurs options thérapeutiques existent pour la prévention secondaire des AVC, chez les patients avec FOP et AVC cryptogénique. Certaines sont validées, comme le traitement médical, qui inclut les anticoagulants oraux ou les antiagrégants plaquettaires, d'autres font encore l'objet d'un débat scientifique :

« Faut-il avoir recours à la fermeture percutanée de FOP dans la prévention secondaire des AVC cryptogéniques chez les jeunes ? »

Très récemment encore, il n'existait aucune étude randomisée comparant ces différentes thérapeutiques chez des patients avec AVC cryptogénique et FOP.

Nous ne disposons alors que d'études de cohorte ou d'études non randomisées dont certaines semblaient en faveur de l'intérêt de l'occlusion du FOP (3).

Au cours des deux dernières années, trois études randomisées ont été publiées : Closure 1 (4) et Respect (5) aux Etats-Unis et PC trial (6) en Europe. Mais la publication récente des résultats de ces études (2012 et 2013) laisse entendre qu'il y aurait une absence de différence en ce qui concerne le taux de récurrence d'accident ischémique, que l'on ait recours au traitement médical ou à la fermeture percutanée.

Néanmoins seule la population de patients de moins de 55 ans et porteurs d'un FOP associé à un ASIA semblait souffrir d'un taux de récurrence d'accident ischémique supérieur aux mêmes patients sans la même anomalie septale (sans ASIA) sous traitement médical bien conduit (7).

C'est donc finalement dans cette population que l'intérêt de l'occlusion du FOP semble pouvoir se poser et c'est cette population spécifique traitée au CHU de Nantes pendant ces dernières années qui est étudiée ici.

Cette étude fait suite à l'étude réalisée par le Dr Manigold dans le cadre de sa thèse (8).

1 Accidents vasculaires cérébraux

a) Définition :

L'AVC est défini par un déficit neurologique d'apparition brutale. L'AVC ischémique est causé par l'occlusion localisée d'un vaisseau conduisant à un arrêt de l'apport en oxygène et en glucose du cerveau, entraînant un effondrement des processus métaboliques dans le territoire affecté. Les différences de définitions entre AVC et AIT ont au fil du temps diminué, de part le fait qu'ils partagent les mêmes mécanismes physiopathologiques et donc le même type de prévention secondaire (9). La définition récente d'un AIT, est celle d'un bref épisode de dysfonction neurologique due à une perturbation focale ischémique du cerveau avec des symptômes cliniques typiques durant moins d'une heure et sans preuve d'infarctus à l'imagerie, selon ALBERS et al (10) .

b) Epidémiologie des AVC et enjeux de santé publique :

En France, l'incidence des AVC (défini par un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire) est estimée à 130 000 nouveaux cas par an (11). Dans le monde, on dénombre un AVC toutes les deux secondes (12). Parmi ces AVC, il y aurait entre 80 à 90% d'AVC ischémiques et entre 10 et 20% d'AVC dit hémorragiques. Le risque « vie entière » de faire un AVC est de 1/6 chez les hommes et 1/5 chez les femmes (13). L'AVC est la première cause de handicap de l'adulte. Selon les données de l'OMS, l'incidence mondiale est actuellement de 16 millions de nouveau cas par an et devrait passer à 23 millions en 2030, ceci étant en partie due au vieillissement de la population (12). Le risque de récurrence dépend de la cause (14), et est estimé toutes causes confondues entre 6 et 12% par an (15). Il est donc primordial d'identifier l'étiologie de cet AVC. Il existe donc un enjeu majeur de santé publique dans la prise en charge de ces AVC, allant du diagnostic, au traitement aigu sans oublier la prévention secondaire.

c) Etiologie et classification des AVC ischémiques :

Ils sont dus à la survenue d'une occlusion artérielle secondaire à une affection de la paroi artérielle, du cœur, ou du contenu sanguin (15). Selon la classification TOAST, on distingue cinq mécanismes étiologiques : l'athérosclérose extra et intracrânienne, les maladies des petites artères, les causes cardio-emboliques, les causes rares et les causes indéterminées (16). Les AVC de causes indéterminées dits « AVC cryptogéniques » représentent 30 % des AVC ischémiques (17).

d) Diagnostic de l'accident ischémique cérébral et bilan étiologique :

Le diagnostic est posé après un examen clinique soigneux par un neurologue et confirmé par une IRM cérébrale systématiquement. Le bilan étiologique comporte au minimum, un bilan biologique standard, un bilan de coagulation (le bilan de thrombophilie n'est pas systématiquement réalisé), une échographie-doppler ou une angio-IRM des troncs supra-aortiques, un dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires, un électrocardiogramme douze dérivations, un enregistrement électrocardiographique des 24 heures (Holter ECG), une échocardiographie trans-thoracique et une échocardiographie trans-œsophagienne.

La Société Française de Cardiologie et la Société de Neurovasculaire proposent, dans le cadre du bilan étiologique d'infarctus cérébral chez le jeune de moins de 55 ans, d'organiser les examens complémentaires en examen indispensable, puis en examens de deuxième, troisième et quatrième intention, à réaliser en fonction des résultats.

Annexe 1

2 Foramen ovale perméable et immaturité du septum inter-auriculaire (Image 1)

a) Définition :

Le FOP est un reliquat embryonnaire situé sur la cloison inter-auriculaire. C'est l'anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente. Durant la vie fœtale, il permet un shunt systémico-pulmonaire. D'un point de vue embryologique, lors de la formation du tube cardiaque au niveau du segment auriculaire, l'oreillette primitive est initialement comprise entre le sinus veineux en amont et le canal atrioventriculaire en aval. Son cloisonnement est constitué par le septum primum et s'inscrit dans un plan sagittal et médian. Le septum primum s'agrandit de façon concentrique. L'ostium primum décroît et finit par se fermer à la sixième semaine de la vie intra-utérine, l'ostium secundum se forme un peu avant la fermeture de l'ostium primum et permet de constituer un large orifice par lequel les oreillettes communiquent. Le septum primum est doublé sur son versant droit par le septum secundum qui apparaît vers la sixième semaine. L'absence de coalescence entre les deux septa, primum et secundum, forme un trajet en chicane qui, pendant la vie fœtale permet au sang, issu de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure de gagner l'oreillette gauche (18). *In utéro*, le sang oxygéné provenant de la veine cave inférieure utilise ce passage pour rejoindre la circulation systémique.

Ce passage entre les deux cloisons est appelé 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 donc à une fusion des deux cloisons et à l'abolition de toute communication (8). Un foramen ovale perméable correspond à la persistance à l'âge adulte d'une communication entre les deux oreillettes par fusion incomplète du septum primum et secundum. Le shunt peut être spontané ou secondaire à une manœuvre de Valsalva ou à une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'un SDRA.

On définit l'immaturité du septum inter-auriculaire par un ensemble d'anomalies qui englobe le foramen ovale perméable, l'anévrysme du septum inter-auriculaire, un réseau de Chiari très développé (vestige de la valve droite du sinus veineux coronaire) et une grande valve d'Eustachi (permet de diriger le sang de la veine cave inférieure à l'oreillette gauche par le foramen ovale durant la vie utérine.) Le FOP est souvent associé à ces anomalies (19).



Image 1 : Vue anatomique d'un FOP vu de l'oreillette droite. (6)

L'Anévrisme du septum inter-auriculaire se définit la plupart du temps par **(Figure 1)** :

- Une protrusion du SIA \geq à 15 mm par rapport au plan du septum inter-auriculaire (a).
- Une excursion du SIA \geq à 15 mm dans son amplitude totale durant le cycle cardio-respiratoire (b).
- Dans les deux cas le diamètre de la base doit être à plus de 15 mm (c).

Certaines études se contentent d'une protrusion ou excursion totale de 10 mm pour définir un ASIA.

L'ASIA est souvent associé à une autre anomalie cardiaque acquise ou congénitale (20).

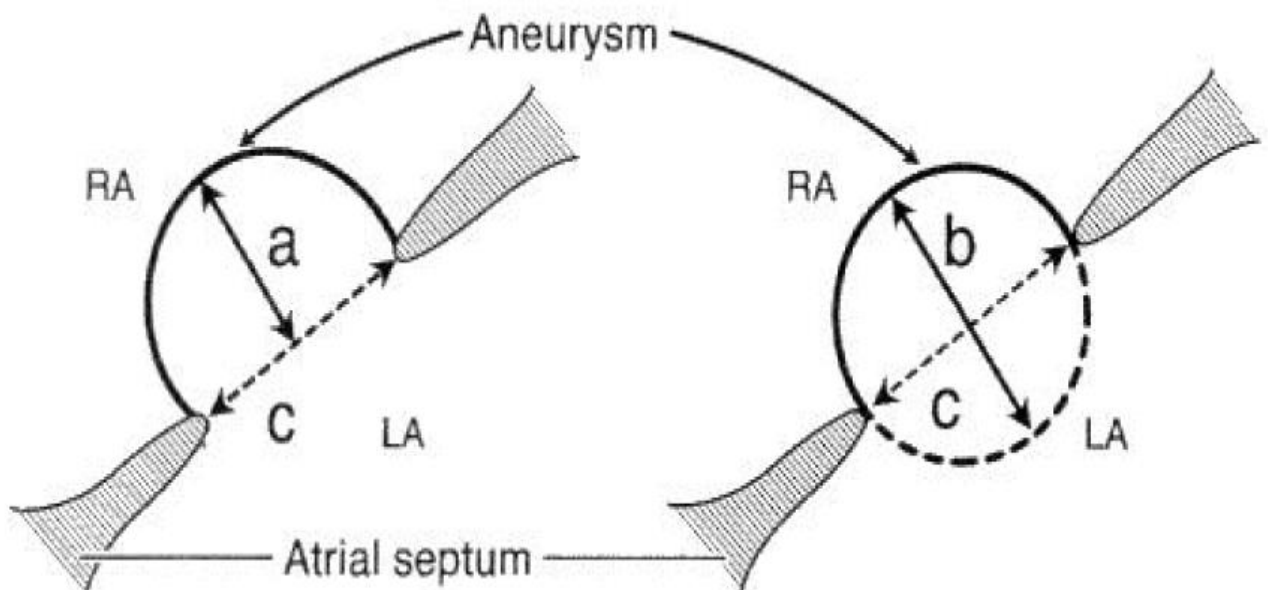


Figure 1 : Critères échographiques d'un ASIA (RA : Right Atrium, LA : Left Atrium)

b) Prévalence et diagnostic du FOP et de l'ASIA :

- Prévalence et diagnostic du FOP :

Le foramen ovale perméable est assez fréquent dans la population générale (de l'ordre de 25%). Sa prévalence décroît avec l'âge. Ceci a été mis en évidence par de nombreuses séries autopsiques (1) et par une étude prospective issue de la Mayo Clinic (21).

Le diagnostic de FOP est suspecté en ETT (et confirmé en ETO) par l'existence d'un shunt en doppler couleur, spontanément ou lors d'une manœuvre de Valsalva, ou au cours d'un test aux bulles. La recherche d'un ASIA associé est systématique.

- Prévalence et diagnostic d'un ASIA :

La prévalence des ASIA dans la population générale selon une série autopsique (22) serait de l'ordre de 1%.

Dans une étude publiée en 1997 (20), la prévalence d'ASIA en ETT était de 1.9%, en prenant comme définition une excursion ≥ 10 mm ; en revanche une autre étude (23) prenant comme définition une excursion de plus de 15 mm trouvait une prévalence d'ASIA en ETT de 0.22%.

La prévalence des ASIA semble plus importante dans des séries utilisant l'ETO comme examen diagnostique (24) (25), autrement dit l'ETO semble plus sensible que l'ETT pour le dépistage des ASIA.

- Lien entre FOP et ASIA :

La présence d'ASIA est plus fréquente chez les patients présentant un FOP (24) (21). Dans certaines études, on retrouvait une présence d'ASIA chez 70 à 75% des patients porteurs d'un FOP (19).

Par ailleurs, la prévalence des FOP et des ASIA ne semble pas varier en fonction de la race ou de l'ethnie (26).

3 Lien entre le Foramen Ovale Perméable et l'AVC cryptogénique

a) Prévalence du FOP dans les AVC cryptogénique :

Déjà en 1877, Cohnheim décrit pour la première fois l'association d'un FOP avec un AVC ischémique chez une jeune femme décédée d'une embolie artérielle cérébrale (27). Mais il fallut attendre le développement de l'échographie cardiaque et l'utilisation de produit de contraste pour faire le diagnostic *in vivo* de FOP. Plusieurs études épidémiologiques ont ensuite montré qu'un FOP était plus fréquemment retrouvé chez les adultes jeunes (< 55 ans) avec un antécédent d'accident ischémique cérébral cryptogénique que chez des témoins sans antécédent d'accident ischémique cérébral (28). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse publiée par Overell et al (29). La prévalence de FOP était de l'ordre de 50% chez les patients de moins de 55 ans ayant présenté un AVC cryptogénique (30) (31) (28) contre 25% dans la population générale. Cette association FOP et AVC semble particulièrement forte lorsque le FOP est associé à un ASIA ou lorsqu'il existe un shunt droit-gauche spontané (31) (32).

Dans une méta-analyse, Meier et al ont résumé les données sur la prévalence du FOP dans la population générale ainsi que dans la population avec antécédent d'AVC cryptogénique (2) (**Tableau 1**).

Cependant la relation causale entre FOP et AVC ne peut être affirmée par de simples études cas-témoins.

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%
Âge supérieur à 55 ans	
Cryptogénique	21%
Autres	15%

Tableau 1: Résultats des études cliniques sur le FOP selon Meier et al (2)

b) Récurrence des AVC en cas de FOP ou de FOP et ASIA :

L'étude PICSS de Homma et al (33) et l'étude de JL Mas (7) ont montré que le risque de récurrence d'AVC chez les patients ayant un FOP isolé sans ASIA ne semblait pas plus important que chez les patients sans FOP.

Par contre, dans cette même étude, Jean-Louis Mas a démontré que le risque de récurrence d'évènement ischémique cérébral était plus fréquent chez les patients de moins de 55 ans qui présentaient un FOP associé à un ASIA comparé à une population de moins de 55 ans ayant fait un AVC cryptogénique mais ayant un FOP isolé uniquement. Les deux populations étaient traitées au long cours par anti agrégant plaquettaire (aspirine 300 mg) (34) (7) (31).

c) Facteurs de risques d'AVC en cas de FOP :

Dans les données de la littérature, on retrouve plusieurs particularités anatomiques qui renforcent l'imputabilité du FOP dans la genèse d'un AVC (35).

Parmi eux on retrouve :

- La taille du FOP (plus il est large plus le risque d'AVC semble important) (30) (36).
- L'importance du shunt (les shunts spontanés droit-gauche et les shunts importants sont plus souvent retrouvés chez les patients aux antécédents d'AVC) (37).
- L'existence d'un ASIA (un ASIA associé à un FOP augmente le risque de récurrence d'AVC) (7).
- La présence d'une valve d'Eustachi et /ou d'un réseau de Chiari favoriserait également l'AVC, notamment par un mécanisme d'embolie paradoxale (38), puisque cette structure embryonnaire favoriserait l'orientation du flux cave inférieur vers la fosse ovale et donc, vers l'oreillette gauche.

d) Risque d'un premier AVC en cas de FOP :

Une méta-analyse récente de 23 études cas-témoins suggère que le risque d'avoir un FOP est 2.9 fois supérieur chez les patients ayant fait un AVC par rapport à des témoins (IC₉₅ % 2.1-4.0) (39). Par contre plusieurs études prospectives n'ont pas réussi à montrer de lien entre le fait d'avoir un FOP isolé et le risque de faire un AVC dans une population sans antécédent d'AVC, étude de Di Tullio (40) et étude de Meissner (41). Cependant, les patients de ces études avaient des moyennes d'âge avancées (67 ans (41) et 68 ans (40)). Le FOP n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux.

e) Physiopathologie du FOP dans l'AVC :

La physiopathologie du lien entre AVC et FOP est encore assez mal connue. L'hypothèse principale est celle d'un mécanisme par embolie paradoxale, même si la preuve d'une embolie paradoxale n'est pas souvent mise en évidence.

D'autres mécanismes potentiels ont été décrits :

- La formation de thrombus *in situ*, dans le FOP ou dans l'ASIA,
- La vulnérabilité auriculaire avec un risque accru de fibrillation auriculaire (42).

L'ASIA faciliterait l'embolie paradoxale en conduisant à une ouverture plus fréquente et plus large du canal du FOP (43), ou en favorisant un shunt droit-gauche en redirigeant le flux de la veine cave inférieure vers le FOP (37).

De ces constatations est née la question d'une éventuelle prise en charge spécifique du FOP chez ces jeunes patients ayant fait un AVC cryptogénique et chez qui a été mis en évidence un FOP associé à un ASIA.

Au CHU de Nantes l'équipe de neurologie et de cardiologie avaient défini il y a dix ans, après la publication de l'étude de JL Mas (7), des bonnes pratiques médicales. Celles-ci isolaient un groupe constitué des patients de moins de 55 ans ayant fait un AVC cryptogénique et étant porteur d'un FOP associé à un ASIA, pour lesquelles l'occlusion du FOP pouvait être discutée.

C'est le devenir de ces patients à 5 ans qui est étudié dans ce travail, nous tenterons d'amener des éléments de réponse à la question suivante :

« L'occlusion percutanée du FOP est-elle supérieure au traitement médical, pour la prévention secondaire de l'AVC cryptogénique, dans cette population sélectionnée de patients ? »

4 Prise en charge et prévention secondaire d'un AVC cryptogénique

a) Lutte contre les facteurs de risques cardiovasculaires :

La prise en charge et le dépistage de tous les facteurs de risques cardiovasculaires sont primordiaux dès lors qu'on fait le diagnostic d'AVC ischémique : arrêt total et définitif du tabac, dépistage et traitement éventuel du diabète, régime pauvre en cholestérol et traitement par statines avec un objectif <0,8 g/dl de LDL cholestérol, dépistage et traitement d'une hypertension artérielle avec comme objectif des chiffres tensionnels autour de 120/80 mmHg. Des études observationnelles ont démontré que chez les patients ayant subi un AVC ischémique, une bonne hygiène de vie, associant des exercices physiques réguliers et une absence de consommation tabagique, est associé à une réduction de la mortalité (44) (45).

D'une façon générale, il faut retenir qu'après un AVC/AIT (46) :

- Il existe un risque plus élevé de récurrence, mais aussi un risque plus élevé d'infarctus du myocarde et de mortalité d'une cause vasculaire.
- Le bilan étiologique reste primordial afin de déterminer la cause et de guider les interventions pour diminuer le risque de récurrence.
- Il faut prendre en charge le facteur « style de vie »
- Une tension artérielle plus basse, un cholestérol plus bas sous statines et un traitement antiagrégant plaquettaire ont montré la réduction du risque de récurrence d'AVC ou d'autres événements cardiovasculaires.

b) Traitement médical :

L'aspirine reste le traitement de choix dans la prévention secondaire des AVC/AIT ischémiques à des doses faibles.

Cela a été documenté par une collaboration de méta-analyses portant sur des patients à haut risque et notamment les patients avec antécédents d'AVC : l'aspirine réduit globalement d'un quart le risque d'événement vasculaire (47). En revanche, dans une méta-analyse étudiant l'aspirine en prévention secondaire d'un AVC/AIT, le risque de récurrence d'événement vasculaire est diminué de 13% seulement (48).

L'étude WARSS (49) sortie en 2001 a comparé l'aspirine 325 mg et la warfarine (INR 1.4-2.8) sur une large population (1 100 personnes dans chaque bras) en prévention secondaire d'un AVC ischémique et n'a pas mis en évidence de différence entre les traitements ni en terme de récurrences ni en terme de complications hémorragiques.

L'étude PICSS (33) n'a pas démontré de différence de taux de récurrence d'AVC entre le traitement par aspirine et le traitement par warfarine chez des patients porteurs d'un FOP en prévention secondaire d'un AVC cryptogénique. Par contre les saignements majeurs s'élevaient à 1,5-2,2 pour 100 patients-années.

Selon les recommandations de l'AHA 2011 (44), il n'existe toujours pas de donnée suffisante pour établir la supériorité des anticoagulants sur l'aspirine dans la prévention secondaire de l'AVC chez les patients porteurs d'un FOP (Classe IIb).

L'HAS en 2012 (50) recommande une monothérapie par 75-325 mg d'aspirine par jour, après un AVC ou un AIT, en optant pour le clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine.

c) Récurrence sous traitement médical :

Le risque de récurrence d'AVC ou d'AIT serait de 3 à 12% (7) (34) (33) (51) au cours de la première année pour des patients avec FOP et recevant un traitement médical en prévention secondaire (antiagrégants plaquettaires ou warfarine). Cependant, il existe de grandes différences entre les différentes populations de patients étudiées, d'où une grande variabilité du taux de récurrence retrouvé. Selon une méta-analyse récente portant sur 15 études incluant 2 548 patients avec antécédents d'AVC cryptogénique et recevant un traitement médical en prévention secondaire, le taux de récurrence d'évènement ischémique global (AVC ou AIT) était de 4 événements pour 100 patients-années (IC_{95%} 3.0-5.1) (52).

d) Traitement par fermeture de FOP :

Il existe deux possibilités techniques : la fermeture chirurgicale et la fermeture percutanée qui est aujourd'hui la technique de choix.

La fermeture chirurgicale nécessite la mise en place d'une circulation extracorporelle ce qui entraîne une morbidité non négligeable. Par contre la disparition du shunt est effective dans la quasi-totalité des cas, comme décrit dans une série de 91 patients publiée par Dearani (53). La fermeture se fait par suture simple ou par patch. La fermeture chirurgicale est désormais quasiment abandonnée dans cette indication, au vu du risque opératoire par rapport à un bénéfice non certain.

La fermeture percutanée a émergé dans les années 1990 et représente une technique assez simple lorsqu'elle est réalisée par des équipes entraînées. Elle nécessite un abord veineux fémoral. (La technique est décrite dans le paragraphe « Matériel et méthode ; paragraphe 5 : Procédure de fermeture percutanée »).

Il existe différents types de prothèse (**Photo 1**).

Après le geste une bi-anti agrégation plaquettaire est recommandée pour les trois premiers mois au moins. Cela correspond au temps de l'endothélialisation de la prothèse. Puis un traitement par aspirine au long cours est préconisé. (HAS juin 2012 (50)) .

e) Complications des procédures :

Les événements indésirables liés à la fermeture percutanée sont présentés en deux catégories :

- Evènements majeurs : décès, hémorragie nécessitant une transfusion, tamponnade (54), intervention chirurgicale de secours, particulièrement en cas de migration de la prothèse, embolie pulmonaire massive et fatale, élévation du ST (55). Leur fréquence est de l'ordre de 1,5 % selon une revue de l'HAS (56).

- Evènements mineurs : hémorragie ne nécessitant pas une transfusion, arythmie atriale péri-opératoire, élévation temporaire du segment ST, re-cathétérisation, fistule artério-veineuse, hématome au niveau du point de ponction, embolie gazeuse symptomatique, thrombose asymptomatique au niveau du dispositif, embolie au niveau du dispositif. Leur fréquence est de l'ordre de 7,9 % selon une revue de l'HAS (56).

Un shunt résiduel après fermeture est parfois observé, son diagnostic peut être fait en ETT associé ou non à une épreuve de contraste ou de façon plus précise en ETO. La présence d'un shunt résiduel est extrêmement variable d'une étude à l'autre et est surtout en rapport avec le moyen de dépistage utilisé. Les shunts résiduels sont probablement sous diagnostiquée en ETT standard. Pour exemple, dans l'étude de Windecker et al (57), l'occlusion était complète pour 81% des patients. Dans cette étude les patients avec une occlusion dite « complète » (sans shunt résiduel en ETO à 6 mois) avaient un risque de récurrence d'AVC/AIT inférieur aux patients traités médicalement (6.5% versus 22.2% p=0.04).

f) Récurrence après fermeture de FOP versus après traitement médical :

Jusqu'en 2012, aucune étude comparative randomisée n'avait été publiée. Les seules données étaient celles d'études distinctes, comparées par la suite par certains auteurs. Une revue de la littérature a été publiée en 2003 par Khairy et al (3) avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la fermeture percutanée du FOP et des traitements médicamenteux dans la prévention secondaire des embolies paradoxales.

Ils ont pour cela sélectionné des essais ayant inclus plus de 10 patients, avec un suivi de plus d'un an et rapportant les événements neurologiques récidivants durant le suivi (AVC, AIT). Leur revue englobait 10 études sur la fermeture percutanée (soit 1 355 patients) et 6 sur le traitement médicamenteux (soit 895 patients). L'incidence des événements à 1 an était entre 0 et 4,9 % pour les 10 séries avec fermeture (médiane à 1,3 %) contre entre 3,8 et 12 % pour les 6 séries avec traitement médicamenteux (médiane à 5,7 %). Mais cela ne permettait en aucun cas de conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre (56). L'étude de Windecker portant sur une cohorte de patients non contrôlés, avait également montré un bénéfice certain de l'occlusion du FOP versus un traitement médical exclusif, chez des patients ayant fait plusieurs AVC et dont l'occlusion était complète (57).

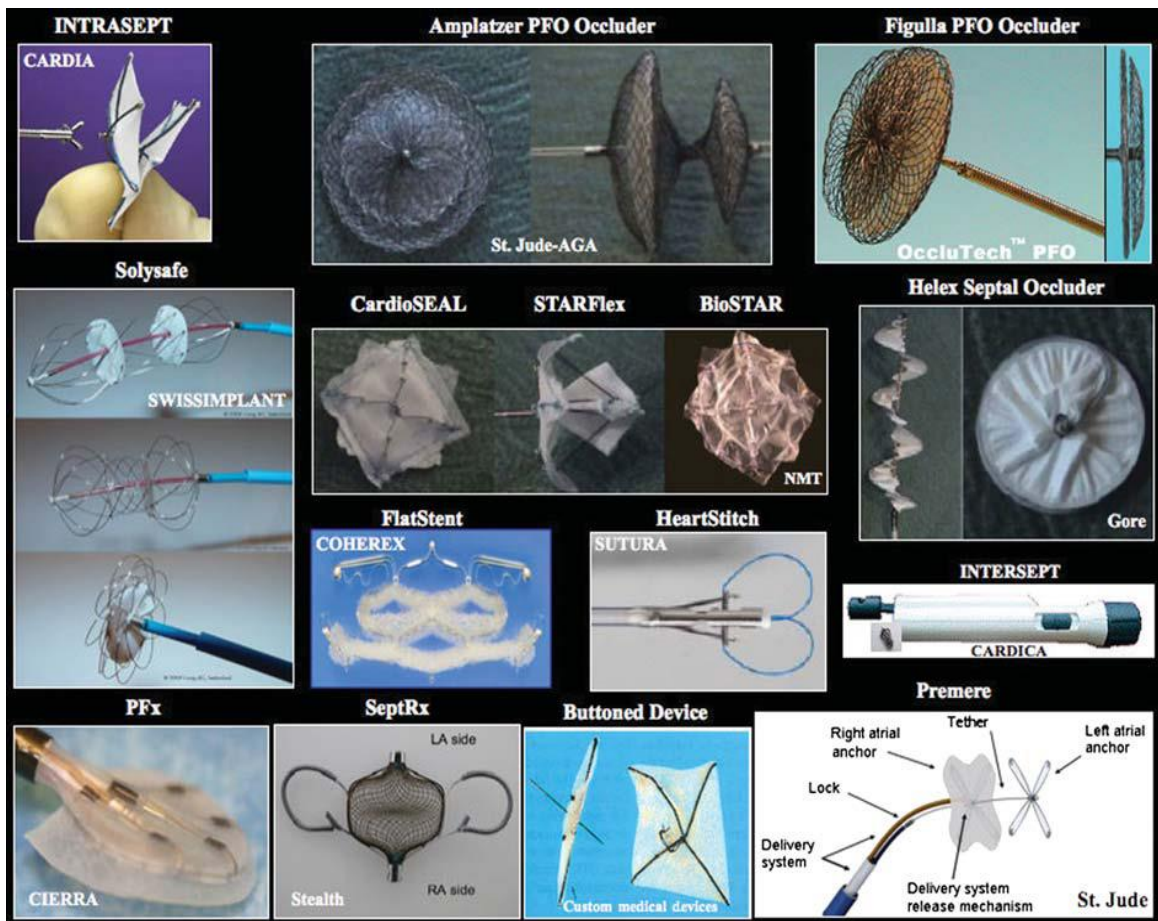
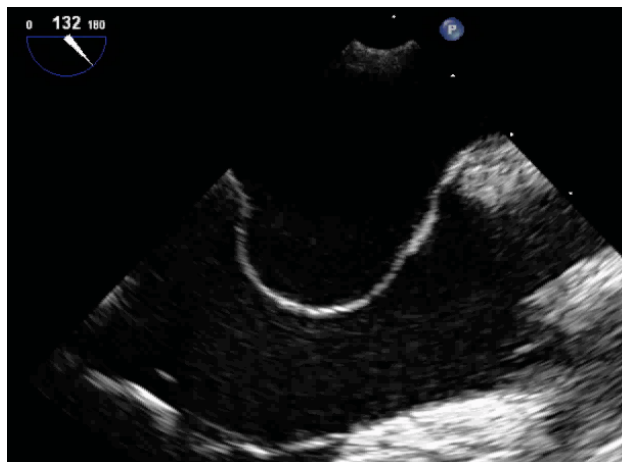


Photo 1 : Sélection des différentes prothèses pour la fermeture percutanée des FOP(6)



Images d'ASIA. Photo à gauche, ETO à droite

Matériel et méthode

1 Population

Notre étude a été menée de manière rétrospective, au CHU de Nantes (étude mono-centrique). Les patients inclus dans cette étude ont tous bénéficié d'une

fermeture percutanée de foramen ovale perméable au CHU de Nantes dans les suites d'un AVC ischémique cryptogénique conformément aux recommandations de bonnes pratiques médicales éditées dans ce centre.

Les procédures analysées ont eu lieu sur une période s'étendant de mars 2003 à février 2011. Seuls les patients de moins de 55 ans ont été étudiés.

Le diagnostic d'AVC cryptogénique était posé quand l'ensemble du bilan étiologique neurologique et cardiovasculaire était négatif.

Les patients de plus de 55 ans au moment de l'AVC ont tous été exclus ainsi que les patients ayant une embolie paradoxale prouvée ou une autre source thromboembolique telle qu'une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un athérome carotidien, un athérome de la crosse de l'aorte, une cause cardioembolique (une fibrillation atriale, un rétrécissement mitral, une pathologie valvulaire, une prothèse aortique ou mitrale, un infarctus du myocarde récent, une végétation, une tumeur intracardiaque, un thrombus, une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50%), une altération de la paroi artérielle ou dissection, une coagulopathie, une pathologie auto-immune.

Les dossiers des patients ayant bénéficié d'une fermeture percutanée entre 2003 et 2011, et âgés de moins de 55 ans, ont tous été étudiés.

Pour chacun d'entre eux ont été répertoriés :

- L'âge au moment de l'AVC, le sexe.
- Le type d'AVC.
- Les antécédents médicaux.

- Les antécédents d'AVC.
- Le type d'anomalie de la cloison inter-auriculaire.
- Les facteurs de risques cardiovasculaires.
- Le type et la taille de la prothèse utilisée.
- Les complications précoces et tardives.
- L'échographie cardiaque précoce et l'échographie à 1 mois, 6 mois, 1 an.
- Le type de traitement instauré.

Le critère de jugement principal était la récurrence d'un accident ischémique clinique durant le suivi. Pour évaluer la récurrence, un questionnaire a été envoyé **(Annexe 2)** à chacun des patients ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de FOP (2003-2011), celui-ci permettant de renseigner sur l'existence ou non d'une récurrence d'accident ischémique cérébral depuis l'occlusion. Il était également relevé le traitement actuel du patient. Sachant que certaines récurrences d'accident ischémique sont infra-cliniques et dites silencieuses (58), 47 patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale à un an de l'occlusion, afin de juger de l'existence ou non d'une récurrence ischémique cérébrale.

Ces questionnaires ont été pour la majorité envoyés aux patients en juillet 2012, un contact téléphonique a été réalisé dans certain cas. A chaque questionnaire était jointe une feuille explicative avec une définition simplifiée de ce qu'est un AVC. **(Annexe 3).**

Tous ont signé une feuille de consentement. Le CNIL a donné son approbation pour le recueil et la conservation des données de cette étude (récépissé 1615004V0).

2 Diagnostic de l'accident ischémique cérébral initial et bilan étiologique

Le diagnostic a été posé après un examen clinique soigneux par un neurologue et confirmé systématiquement par une IRM cérébrale. Toutes les IRM étaient pathologiques. Les AIT selon la nouvelle définition (symptômes focaux durant moins d'une heure, et sans preuve d'ischémie à l'IRM) ont été exclus.

Le bilan étiologique comportait au minimum :

- Un bilan biologique standard : numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, un bilan de coagulation.
- Un bilan immunologique dit « artériel » avec anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-phospholipides, homocystéinémie.
- Le bilan de thrombophilie n'a pas systématiquement été réalisé, la recherche de thrombose veineuse était guidée par l'examen clinique.
- Une échographie-doppler ou angio-IRM des troncs supra-aortiques.
- Un dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires.
- Un bilan cardiologique comprenant : un électrocardiogramme douze dérivations, un enregistrement électrocardiographique des 24 heures (Holter ECG), une échocardiographie trans-thoracique et une échocardiographie trans-œsophagienne avec test aux bulles et manœuvre de Valsalva.

3 Echocardiographie trans-œsophagienne et caractéristiques de la cloison inter auriculaire

Chaque patient a bénéficié d'une échocardiographie trans-œsophagienne. Celle-ci a été réalisée par un cardiologue expérimenté, sur des patients vigiles, à jeun, après une anesthésie locale à la lidocaïne. L'appareil d'échographie utilisé était un IE33 Philips ou un Vivid7, ainsi qu'une sonde spécifique d'ETO. Les images étaient systématiquement enregistrées sur cassette ou sur l'appareil et revues par un cardiologue référent. Un test aux bulles était systématiquement réalisé, associé à une manœuvre de Valsalva. Celui-ci était réalisé grâce à 10mL d'une solution salée mixée et injectée dans une veine antecubitale.

Le FOP était défini par un shunt spontané entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche en doppler couleur ou un test aux bulles positif, à savoir le passage de bulles vers l'oreillette gauche durant les 3 premiers cycles cardiaques après l'apparition des bulles dans l'oreillette droite spontanément ou après manœuvre de Valsalva.

La présence d'une valve d'Eustachi ou d'un réseau de Chiari n'était pas systématiquement notée.

4 Décision de fermeture du FOP par voie percutanée

Avant fin 2006, nous suivions ce qui était appelé les « bonnes pratiques », consensus issu d'une discussion entre l'équipe de neurologie et l'équipe de cardiologie du CHU de Nantes. Voici les différentes indications qui y figuraient (**Annexe 4**) :

- La fermeture de FOP est envisagée chez les patients jeunes de moins de 55 ans, dans les AVC cryptogéniques récidivants sous traitement anticoagulant bien conduit ou en cas de contre-indication ou de refus du patient du traitement anticoagulant.
- La fermeture de FOP est discutée comme traitement initial après un premier AVC chez des patients jeunes de moins de 55 ans en cas d'association avec un ASIA.
- La fermeture de FOP est discutée comme traitement initial en cas d'association à des infarctus cérébraux anciens (passés inaperçus) découverts à l'IRM.
- La fermeture de FOP chez les patients ayant fait un premier AVC cryptogénique avec un FOP seul (sans ASIA) n'est pas recommandée sauf exception chez des sujets jeunes et à haut risque de récurrence.

Elles étaient la garantie que chaque prise en charge thérapeutique (médicale seule versus fermeture plus traitement médical) était systématiquement validée au cours d'un staff composé d'un neurologue spécialisé en neurovasculaire et d'un cardiologue.

La fermeture percutanée du FOP était proposée, uniquement si le bilan étiologique complet était négatif, uniquement chez les patients présentant un FOP associé à un ASIA ou un FOP large avec une anatomie en faveur (réseau de Chiari développé ou grande valve d'Eustachi), ceci relevant d'une immaturité du septum inter-auriculaire.

Les patients étaient tous vus en consultation par un neurologue puis par un cardiologue et recevaient tous une information claire, loyale et appropriée, avec un exposé du bénéfice apporté et du risque encouru ainsi qu'un bref exposé des connaissances scientifiques actuelles dans le domaine, sachant qu'aucune étude n'avait montré à l'époque de notre étude la supériorité de la fermeture percutanée du FOP sur le traitement antiplaquettaire ou anticoagulant dans le risque de récurrence d'AVC ischémique.

Ils avaient ensuite le choix du traitement.

En 2005, les indications ont changé avec l'ouverture de l'étude CLOSE. Cette étude était systématiquement proposée à l'ensemble des patients mettant fin à l'utilisation des bonnes pratiques médicales éditées en 2006.

5 Procédure de fermeture percutanée

La procédure était réalisée après une consultation d'anesthésie préalable. Un bilan sanguin était prélevé la semaine précédant l'intervention et comprenait : NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, un bilan de coagulation, une CRP, une radiographie pulmonaire. Le patient était hospitalisé la veille de l'intervention. La prémédication comportait un anxiolytique, une hygiène parfaite, et une antibioprophylaxie per-procédure.

Différents types de prothèses ont été implantés : Amplatz PFO, Cardia Intrasept, EV3, Helex, Saint Jude Medical Premere, Starflex cardioseal, et Cribiform.

L'intervention a été effectuée systématiquement sous anesthésie générale pour le confort du patient et pour permettre le guidage de l'implantation de la prothèse par échographie trans-œsophagienne. La veine fémorale droite était utilisée comme abord préférentiel. Un cathéter coronaire type multi-purpose était utilisé pour traverser le septum puis échangé sur un guide 260 cm contre une sonde Mullins 12 French. Le voile gauche, distal, était déployé dans l'oreillette gauche puis appliqué contre le septum inter-auriculaire par traction légère de l'introducteur. Finalement, le voile proximal était libéré par retrait de la gaine. Le positionnement final était contrôlé par l'ETO et le doppler couleur puis après confirmation échographique de son bon positionnement la prothèse était larguée. Le diamètre du système ainsi que la longueur de l'axe central étaient choisis en fonction des données anatomiques.

Une bi anti-agrégation plaquettaire était instaurée pour une durée de 3 mois puis relayée par antiagrégant simple, ou bi anti-agrégation pour 6 mois pour les patients à risque de FA (>45 ans).

6 Définition de la récurrence d'accident vasculaire cérébral

La récurrence d'AVC était définie par toute manifestation clinique neurologique à type de déficit focal. Ces patients bénéficiaient alors d'une consultation spécialisée par un neurologue. Lorsque les symptômes étaient jugés compatibles avec le diagnostic d'AVC, ils bénéficiaient d'une imagerie cérébrale (scanner et / ou IRM). Au terme de ce bilan le neurologue retenait ou pas le diagnostic de récurrence ischémique.

7 Suivi des patients

Les patients étaient tous suivis en hospitalisation les trois premiers jours, avec un examen clinique (point de ponction, auscultation cardiaque), une échographie trans-thoracique visant à confirmer la bonne position de la prothèse, la persistance éventuelle d'un shunt et l'absence de complication à type d'épanchement cardiaque. Une carte avec le type de matériel implanté et la nécessité d'une prévention Oslerienne était remise à chacun des patients.

Les patients étaient revus en consultation et en échographie cardiaque à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an, puis en général tous les ans pendant 5 ans. Quarante-sept d'entre eux ont bénéficié à un an d'une IRM cérébrale associée à un holter ECG des 24h.

Les patients remplissant tous les critères d'inclusions ont reçu un questionnaire d'évaluation sur l'existence d'une récurrence ou non depuis la date d'occlusion (ou ont bénéficié d'un questionnaire par téléphone). Le questionnaire était associé à une feuille de consentement, et à une note explicative de l'étude en cours.

Les questionnaires ont majoritairement été envoyés en juillet 2012.

(Annexe 2 et 3).

8 Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont présentées avec la moyenne et l'écart type. Les variables qualitatives sont présentées avec les effectifs et les pourcentages. La méthode utilisée pour le calcul de la survie est la méthode de Kaplan Meier.

Résultats

1 Caractéristiques des patients avant fermeture

(Tableau 2)

Au total 106 patients de moins de 55 ans ont bénéficié d'une occlusion de FOP par voie percutanée entre 2003 et 2012 au CHU de Nantes dans les suites d'un AVC dit cryptogénique. Les données ont donc pu être relevées pour 106 patients. Nous avons ensuite passé en revue les dossiers médicaux de ces patients.

L'âge moyen de cette population à l'occlusion était de 41 ± 8.6 ans. L'âge moyen lors de l'accident ischémique était de 40.8 ± 8.6 ans. Cette population comprenait 58 hommes soit 54.7 % et 48 femmes soit 45.2 %.

Au niveau des facteurs de risques cardiovasculaires présents au moment de l'épisode neurologique, 27 patients présentaient un tabagisme actif soit 25.4 %, 14 patients (13.2 %) présentaient une dyslipidémie, 7 étaient hypertendus (6.6 %), 2 étaient diabétiques (1.8 %), et 5 présentaient une hérédité coronarienne (4.7 %).

Une grande majorité de la population présentait un foramen ovale perméable associé à un ASIA (96 patients soit 90.5 %). Parmi eux, 21 soit 19.8 % avaient un FOP et un ASIA qualifiés de larges. Seuls 10 patients soit 9.4 % présentaient un foramen ovale perméable isolé. Les patients présentant un FOP isolé avaient tous un FOP qualifié de large avec soit un shunt droit-gauche spontané, soit une grande valve d'Eustachi ou un réseau de Chiari bien développé associé.

Les circonstances neurologiques ayant conduit à la fermeture du FOP étaient pour 70.7 % (n=75) des patients un premier épisode d'AVC, pour 2.8 % (n=3) patients un AIT, pour 26.4 % (n=28) des patients une récurrence d'accident ischémique dont 5 étaient des récurrences sous traitement médical.

	Effectif n=106	Pourcentage %
Age moyen à l'AVC	40.8 ± 8.6 ans	
Age moyen à l'occlusion	41 ± 8.6 ans	
Homme	58	54.7%
Facteurs de risques		
Tabac	27	25.4%
Dyslipidémie	14	13.2%
HTA	7	6.6%
Diabète	2	1.8%
Hérédité	5	4.7%
Anomalie du SIA		
FOP+ASIA	96	90.5%
FOP isolé	10	9.4%
Antécédents		
neurologiques du patient		
Premier AVC	75	70.7%
Premier AIT	3	3%
AVC récidivant	28	26.4%

Tableau 2 : Caractéristiques de la population.

2 Résultats des procédures (Tableau 3)

Les procédures d'occlusion ont été effectuées entre mars 2003 et juin 2012, avec un nombre d'actes par années détaillé ci-dessous.

Année	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre de procédures	3	7	21	25	15	6	15	11	3

Le type de matériel utilisé était le suivant : 59.4 % de Cadiaintrasept, 18.8 % d'Amplatzer, 8.4 % d'EV3, 7.5 % de Saint Jude Medical Premere 1.9 % de Starflex, 1.9 % d'Helex, 1.9 % de Cribiforme.

En ce qui concerne la taille des prothèses : 59.6 % (n=62) des prothèses avaient un diamètre de 25 mm, 34.9 % (n=37) un diamètre de 30 mm, 4.7 % (n=5) un diamètre de 35 mm et 1.9 % (n=2) un diamètre de 23 mm.

Le résultat échographique immédiat montrait un succès du positionnement de la prothèse dans 97.2 % des cas (3 changements de prothèse). On notait une absence de shunt résiduel dans 83 % des cas soit 88 patients, et un shunt résiduel minime dans 17 % des cas soit 18 patients.

Les complications précoces rapportées étaient toutes des complications mineures : aucun décès ni hémorragie nécessitant une transfusion, ni tamponnade, ni intervention chirurgicale de secours, ni embolie pulmonaire massive ne sont survenus, autrement dit, aucune complication dite « majeure ».

Les complications relevées étaient :

- Trois changements de prothèse :
 - une prothèse mal déployée à cause d'une grande valve d'Eustachi, le patient a été repris 24 heures plus tard pour changement de prothèse ;
 - une prothèse larguée dans l'oreillette droite, celle-ci a été retirée puis une nouvelle prothèse a été mise en place ;
 - une prothèse mal insérée qui a été retirée puis un nouveau type de prothèse a été déployé).
- Deux complications hémorragiques mineures :
 - un hématome du grand droit au troisième jour, de 6.4 cm au scanner, sans signe de saignement actif, sans déglobulisation et ayant régressé spontanément à l'arrêt des AVK ;
 - un hématome de la fosse iliaque droite au septième jour, chez un patient sous AVK (suite à une récurrence d'AVC sous clopidogrel) lors du relais HBPM-AVK, avec régression spontanée à l'arrêt de l'HBPM.
- Une complication rythmique avec tachycardie jonctionnelle per procédure réduite par adénosine tri-phosphate.
- Une complication d'ordre générale avec l'apparition d'un retard de réveil puis d'un coma. Après électroencéphalogramme et scanner cérébral, l'hypothèse d'une crise convulsive généralisée secondaire à l'anesthésiant (propofol®) ou sur sa séquelle d'AVC a été retenue. La patiente a totalement récupéré.

- Une complication infectieuse banale avec un léger syndrome inflammatoire biologique au deuxième jour, sans fièvre avec examen biologique normal au septième jour.

Le traitement instauré pour les premiers mois suivant l'occlusion était :

- Chez 50.9 % (n=54) des patients une bi-anti agrégation plaquettaire, par aspirine (75 mg) et clopidogrel (75 mg).
- Chez 40.5 % (n=43) des patients de l'aspirine 75mg en association à des AVK (Préviscan®).
- Chez 4.7 % (n=5) des patients des AVK associé à du clopidogrel
- Chez 1.9 % (n=2) des patients recevaient un traitement par aspirine seul. Enfin 1.9 % (n=2) des patients recevaient des AVK seuls.

	Effectif n=106	Pourcentage
Type de prothèse		
Cardiaintrasept	20	18.8%
Amplatzer	63	59.4%
EV3	9	8.4%
SJM	2	1.9%
Starflex	2	1.9%
Helex	8	7.5%
Cribiforme	2	1.9%
Taille de la prothèse		
25mm	62	59.6%
30mm	37	34.9%
35mm	5	4.4%
23mm	2	1.9%
Résultat échographique		
Pas de shunt	88	83%
Shunt minime	18	17%
Traitement instauré		
Aspirine+AVK	43	40.5%
Aspirine + Clopidogrel	54	50.9%
Aspirine seule	2	1.9%
Clopidogrel+AVK	5	4.7%
AVK seul	2	1.9%

Tableau 3 : Résultats des procédures

3 Suivi des patients

Tous les patients ont été revus au décours de la procédure puis un questionnaire leur a été envoyé (ou un contact téléphonique a été effectué), pour la plupart en juillet 2012, afin de ne pas méconnaître une récurrence d'accident ischémique et de connaître les traitements en cours. La durée moyenne de suivi de cette population après l'occlusion était de 5 ± 1.9 ans.

Une patiente est décédée d'un cancer en 2007.

a) Suivi clinique, échographique et IRM des patients :

Les patients ont tous bénéficié d'un suivi échographique et d'un examen clinique à un mois, trois mois, six mois et un an, puis en général, tous les deux ans.

Le contrôle échocardiographique était réalisé par un opérateur expérimenté. Seule l'échographie trans thoracique a été utilisée, le recours au doppler couleur était systématique.

A un mois, en ETT, 18 (16.9%) patients avaient un shunt résiduel qualifié de minime au doppler couleur, pour les autres il n'y avait pas de shunt de noté.

A un an, 12 (11.3%) patients seulement avaient encore un shunt qualifié de minime.

Pour 47 (44.3%) patients, appartenant à la cohorte décrite dans la thèse du Dr Manigold (8), le suivi a été complété à un an par une échographie avec test au produit de contraste, une échographie doppler trans-crânienne et une IRM cérébrale à un an (**annexe 4**).

b) Complications dites tardives :

7 patients se sont plaint de l'apparition de céphalées dans les mois qui ont suivi la procédure d'occlusion, ces patients n'étaient pas des patients migraineux connus. Les céphalées ont toutes étaient transitoires (durée de 1 à 6 mois).

16 patients ont rapporté des palpitations transitoires dans les mois qui ont suivi la fermeture percutanée du FOP ; 9 d'entre eux ont bénéficié d'un holter ECG. Parmi ces derniers, une hyperexcitabilité ventriculaire a été décrite chez 3 patients (traitée par β -bloquant).

Un patient a présenté une complication hémorragique sous AVK (hématome de l'omoplate). Les AVK ont été remplacés par du clopidogrel.

c) Traitement actuel :

Le traitement actuel est représenté pour 84 (80 %) par du Kardégic® seul, 9 (8.5 %) patients sont traités par du clopidogrel Plavix®, 2 patients sont sous bithérapie antiagrégants plaquettaire, 2 patients sont sous AVK ou NACO, et 8 (7.6 %) patients ne prennent plus aucun traitement visant à fluidifier le sang.

Traitement actuel	Effectif n=105	Pourcentage100%
Kardégic®	84	80
Aucun	8	7.6
Plavix®	9	8.5
Kardégic®+Plavix®	2	1.9
AVK	1	1
NACO	1	1

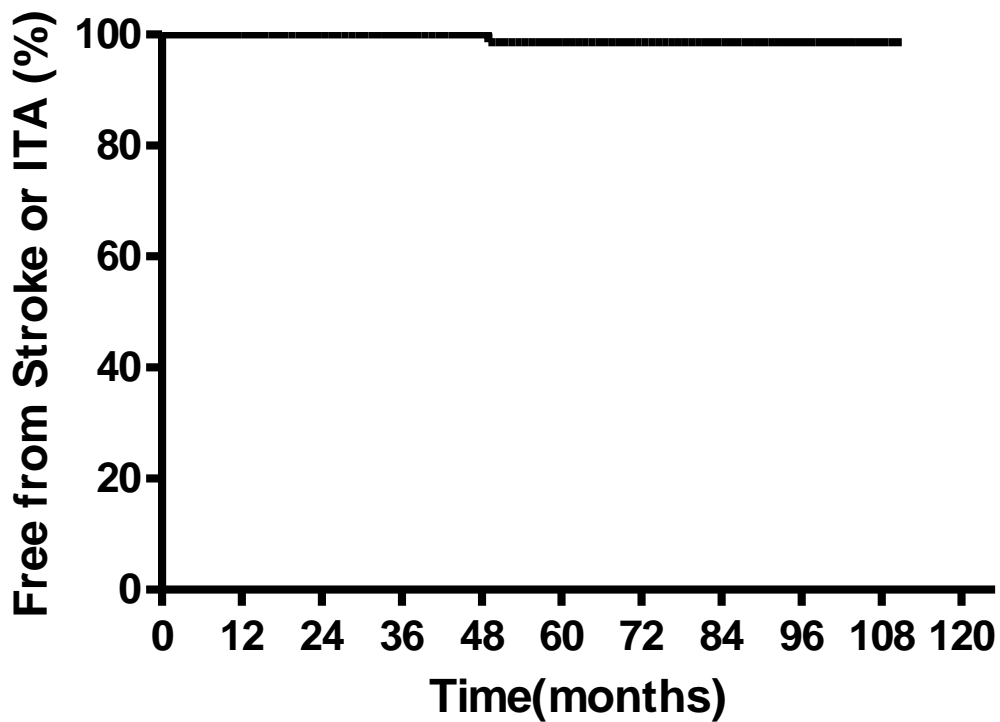
d) Récidive :

Un patient (homme de 38 ans) a présenté une récurrence à type d'accident vasculaire cérébral ischémique lors de l'occlusion. L'occlusion avait été faite par une prothèse Cardiaintrasept 25mm. Le patient avait été traité par aspirine (Kardégic[®]) et clopidogrel (Plavix[®]) pendant six mois puis par aspirine (Kardégic[®]) seul. L'occlusion était effective avec une absence de shunt sur l'échographie trans-œsophagienne de contrôle lors du nouvel AVC. Cet épisode a eu lieu 4.6 ans après l'occlusion. Il est à noter que le patient avait toujours une intoxication tabagique lors du deuxième AVC. Ce nouvel AVC ne répondait pas aux critères dits « TOAST » qui permettent de classer un infarctus selon son origine probable : cardioembolique, athérothrombotique, lacunaire, cryptogénique.... il reste à priori de cause non déterminée.

Une patiente sur les 101 est décédée d'un cancer 69 mois après l'occlusion.

Trois patients ont présenté une suspicion de récurrence d'accident ischémique, suspecté sur un signe fonctionnel neurologique. Le diagnostic de récurrence a pu être écarté après une consultation de neurologie ainsi qu'une nouvelle IRM. Ces patients n'ont donc pas été retenus dans le calcul du taux de récurrence.

Le taux de survie sans récurrence d'AVC était de 98.6 % à 5 ans. Le taux de récurrence à 5 ans était de 1.4 %. **Courbe 1 et Tableau 4**



Courbe 1 : Courbe de survie sans récurrence d'AVC. Kaplan Meier.

T=0 correspond à la date d'occlusion.

Temps (en mois)	0	M12	M24	M36	M60 (5ans)
Nombre de sujet exposés	106	105	97	84	58
Patients indemnes de récurrence	100%	100%	100%	100%	98.6%±1.4

Tableau 4 : Taux de survie sans AVC.

Discussion

1 Interprétation de nos résultats

L'efficacité de l'occlusion percutanée du FOP en prévention secondaire d'un AVC chez le jeune <55 ans est confirmée dans notre étude par un taux de récurrence d'accident ischémique faible de 1.4 % à cinq ans. L'occlusion était totale avec une absence de shunt résiduel chez 17% des patients à la première échographie, et chez 11.3% des patients à un an.

Par ailleurs la technique semble sûre avec un taux de succès des procédures d'occlusion à 97.2%. Seul un patient a dû être repris 24h après l'occlusion pour un repositionnement de prothèse, deux autres prothèses ont dû être changées suite au contrôle ETO en fin de procédure. Il n'y a pas eu de complications précoces majeures après fermeture percutanée, notamment aucune migration de prothèse ayant nécessité le recours à une chirurgie en urgence.

Le faible taux de récurrence (1.4 % à cinq ans), constaté dans notre étude est comparable aux études du genre, comme la méta-analyse de Khairy (3) qui, en reprenant 10 études sur la fermeture percutanée, retrouvait un taux de récurrence ischémique à un an entre 0 et 4.9%. Ce taux de récurrence semble par ailleurs être inférieur à celui des études concernant le traitement médical seul, qui retrouvent un taux de récurrence entre 3 et 12% (33) (7) (34) (51).

Dans la littérature, la prévalence des complications majeures serait de 1.5 % et celle des événements mineurs de 7.9 % selon une étude de plusieurs séries de cas (3). Cependant la morbi-mortalité serait surtout liée au peu d'expérience de certaines équipes. D'autres complications ont été récemment étudiées , ainsi une étude suggère que le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance aortique toucherait jusqu'à 10 % des patients bénéficiant d'une fermeture de FOP (59). Dans notre étude nous n'avons pas observé de cas d'insuffisance aortique induit. Une autre étude récente utilisant une prothèse Amplatz pour la fermeture de FOP (60), a montré l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance valvulaire (aortique, mitrale, ou tricuspide) chez près de la moitié des patients bénéficiant d'une occlusion de FOP. Néanmoins, les fuites resteraient minimales la plupart du temps. L'occlusion percutanée de FOP semble donc être une technique sûre, d'autant plus quand les procédures sont réalisées par des équipes entraînées.

2 Comparaison aux données de la littérature

La population incluse dans l'étude française du Pr JL Mas publiée en 2001 dans le New England Journal of Medicine (7), est très proche de la population incluse dans notre étude puisque par définition, nos bonnes pratiques avaient été écrites essentiellement au vu de ce travail.

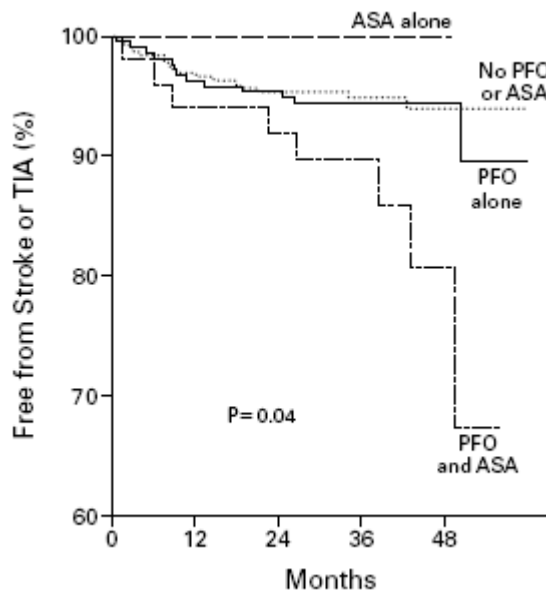
En effet c'est une population de patients jeunes (moins de 55 ans) ayant été victimes d'un AVC dit cryptogénique. La sous-population présentant le taux de récurrence le plus élevé dans cette étude sous traitement médical seul (15.2% à 4 ans), est la population porteuse d'un FOP associé à un ASIA, et paraît tout à fait comparable à notre population qui comprend 90.5 % de patients avec un FOP associé à un ASIA. Le taux de récurrence pour les FOP isolés était seulement 4.2%.

De plus, l'âge moyen de cette population est proche de celui de notre étude (40.3 ans versus 41 ans), tous avaient moins de 55 ans à l'AVC. Le taux de patients porteurs de facteurs de risques est également proche : 9 % d'hypertendu versus 6.6 % dans notre étude, 11.6 % de dyslipidémique versus 13.2 % dans la notre, 2.9 % de diabétiques versus 1.8 % chez nous et 43.7 % de fumeurs versus 25.4 % pour nos patients.

Finalement, dans ces deux populations assez proches, toutes deux traitées par anticoagulant ou antiagrégant au long cours, la seule différence de prise en charge est l'occlusion du FOP qui a été réalisée dans notre population.

Or on peut constater dans notre étude un taux de récurrence bien inférieur au taux de récurrence dans l'étude de JL Mas si l'on compare à la sous population qui est « identique » à la notre (1.4% à 5 ans dans notre étude contre 15.2% à 4 ans dans l'étude de JL Mas).

Cette étude précisait également l'absence de différence du taux de récurrence en cas de FOP isolé par rapport à une population indemne de FOP (2.3 % versus 4.2%).



No. at Risk	0	12	24	36	48
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 : Probabilité que les patients soient indemnes de récurrence d'AVC ou l'AIT selon le type d'immaturité du septum inter auriculaire. ASIA seul, ASIA+FOP, FOP seul, ni FOP ni ASIA. Issue de l'étude de JL Mas (7).

Dans notre étude l'occlusion percutanée du FOP semble être une thérapeutique plus efficace que le traitement médical seul en prévention secondaire d'un AVC si l'on compare nos résultats aux données de la littérature.

Il y a donc peut-être un avantage à l'occlusion du FOP en prévention secondaire d'un AVC dans cette population.

3 Présentation des récentes études randomisées

Plusieurs études internationales randomisées ont récemment été publiées. Aux USA : RESPECT (5) CLOSURE (4) et PC Trial (6). Ces études regroupent toutes un effectif de patients important, avec des patients de moins de 60 ans, ayant subi un AVC dit cryptogénique.

- Tout d'abord, l'étude CLOSURE 1 (4) parue en 2012, c'est une étude de supériorité qui portait sur 909 patients, randomisés en deux bras : fermeture percutanée par la prothèse Starflex® (447 patients) versus traitement médicamenteux exclusif par anti agrégation plaquettaire et / ou anticoagulation par AVK (462 patients). Le critère majeur était un critère composite : récurrence d'AIT ou AVC durant les deux premières années, mort toutes causes confondues durant les 30 premiers jours ou décès de cause neurologique entre le 31^{ème} jour et deux ans.

Aucune différence significative entre les deux bras n'a été retrouvée concernant l'incidence du critère principal (5.5% pour le traitement par fermeture percutanée versus 6,8% pour le traitement médical (p=0.37)).

Le groupe fermeture affichait un taux de complications vasculaires de 3 % et de fibrillation auriculaire de 5,7 % (versus 0,7 % dans le groupe médical).

- Ensuite, l'étude PC TRIAL (6), parue également dans le NEJM en mars 2013, est une étude randomisée étudiant la fermeture de FOP versus le traitement médical chez les patients de moins de 60 ans porteurs d'un FOP et d'un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique. C'était une étude multicentrique, de supériorité. C'est la prothèse Amplatzer PFO qui était utilisée. Son suivi était plus long (4.1 ans). Il a été montré une réduction de la survenue du critère principal de l'étude dans le groupe fermeture à 3,4% contre 5,2% dans le groupe traité médicalement mais ceci n'atteint pas la significativité ($p=0,34$). La encore, le critère principal était un critère composite (décès, AVC non fatal, AIT, embolies périphériques).

- Enfin, l'étude RESPECT (5) a été publiée dans le NEJM également, en 2013. Elle concernait 980 patients inclus dans 69 sites différents. Le suivi moyen était de 2.1 ans. C'était une étude randomisée, prospective pour évaluer la supériorité ou non de la fermeture percutanée de FOP en prévention secondaire d'un AVC. L'arrêt de l'étude était prévu après la survenue de 25 événements du critère principal dans cette population. Deux groupes ont été formés : l'un avec traitement médical par bi ou mono antiagrégation plaquettaire (74.8 %) ou warfarine (25.2 %), l'autre avec fermeture de FOP percutanée par Amplatzer PFO.

Le critère majeur était un critère composite (récidive d'AVC non mortel, AVC mortel et mort précoce après randomisation).

Dans cette étude le critère d'inclusion était l'AVC et non l'AIT, ce qui est plus sélectif.

L'occlusion était effective dans 93,5% des cas. Les critères d'inclusions étaient plus stricts.

En analyse en intention de traiter une réduction non significative du critère principal était observée avec 9 événements retenus dans le groupe fermeture contre 16 dans le groupe traité médicalement ($p=0,08$).

Alors qu'en analyse per protocole, une diminution significative du nombre d'événements est observée dans le groupe fermeture avec 5 événements retenus contre 16 dans le groupe traité médicalement ($p=0,007$). Cette différence s'explique par la survenue de 4 événements dans le groupe fermeture entre la randomisation et la date d'implantation du matériel.

Néanmoins, plusieurs remarques peuvent être apportées à ces études :

- Tout d'abord, le critère majeur était systématiquement un critère composite, et les études étaient toutes réalisées en intention de traiter.

- On peut également émettre une réserve quand à l'âge limite fixé à 60 ans et non à 55 ans qui est la limite en dessous de laquelle le lien FOP et AVC semble être le plus fort dans la littérature (7).

- Dans CLOSURE 1, les patients ayant présenté un AVC ou un AIT étaient inclus. Hors des déficits focaux comme le miment parfois des migraines avec aura ont pu être considérés à tort comme un AIT. L'AIT ne semble pas être un critère d'inclusion robuste.

- Dans CLOSURE 1 la population incluse présentait de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires, avec une HTA dans 34% des cas contre 9% dans notre étude, et une dyslipidémie dans 47% des cas contre 11.6% dans notre étude. Dans PC trial, il y avait près d'un quart de fumeurs, d'hypertendus et de dyslipidémique.

- On peut remarquer également la faible proportion de FOP associés à des ASIA dans ces études (1/3 des patients dans CLOSURE 1, 23 % pour l'étude PC TRIAL et 35.6 % pour RESPECT, proportion très inférieure à l'étude de JL Mas).

- Dans PC TRIAL, le médecin choisissait le traitement médical par AVK ou aspirine pour le bras traitement médical.

- La prothèse utilisée dans CLOSURE 1, Starflex[®] serait associée à un nombre plus important de formation de thrombus et a d'ailleurs été retirée du marché depuis (61) (jusqu'à 6 % contre seulement 0.3 % pour la Amplatzer PFO).

- Les évènements étaient rapportés à 2 ans dans CLOSURE 1 et 2.1 ans dans RESPECT. Ce qui peut paraître court pour permettre l'observation d'un avantage à la fermeture du FOP par rapports aux complications engendrées par les procédures, et par rapport au temps nécessaire pour que l'occlusion soit complète (temps de l'endothélialisation) (62).

- De nombreuses occlusions de FOP ont été faites en dehors des ces études. En effet, les patients porteurs de FOP à haut risque de récurrence étaient souvent dirigés vers une occlusion percutanée d'emblée, sans randomisation. On peut penser que des patients à hauts risques de récurrence n'ont pas été inclus dans ces études (27) (62).

- Du fait d'une durée d'inclusion moins rapide que prévue, le nombre de patient inclus et la durée de suivi semblent insuffisants pour obtenir une puissance satisfaisante.

Certains auteurs ont d'ailleurs émis des critiques envers les différentes études, notamment concernant CLOSURE 1 dans un article intitulé « The hole truth » (63) par Thaler.

Les auteurs de CLOSURE 1 ont répondu aux critiques dans un article publié en août 2013 intitulé « The hole story » (64).

4 Meta-analyses récentes

Actuellement, certaines sous-études tentent de démontrer la supériorité de la fermeture de FOP en prévention secondaire d'un AVC. C'est le cas de l'équipe de P. MORENO à Philadelphie qui a publié en juin 2013 dans le European Heart Journal (65), une méta-analyse des trois études contrôlées et randomisées portant sur la récurrence d'évènement vasculaire après fermeture percutanée du FOP en comparaison à un traitement médical (Closure 1, Respect et PC Trial). L'effectif total était de 2 303 patients (1 153 dans le groupe traitement médical versus 1 150 dans le groupe fermeture percutanée). Le critère principal était la récurrence d'évènement vasculaire. L'analyse en intention de traiter a montré une réduction statistiquement significative du risque de récurrence d'AVC ou d'AIT dans le groupe fermeture percutanée (HR 0.67 ; IC_{95%} 0.44-1.00, p=0.04).

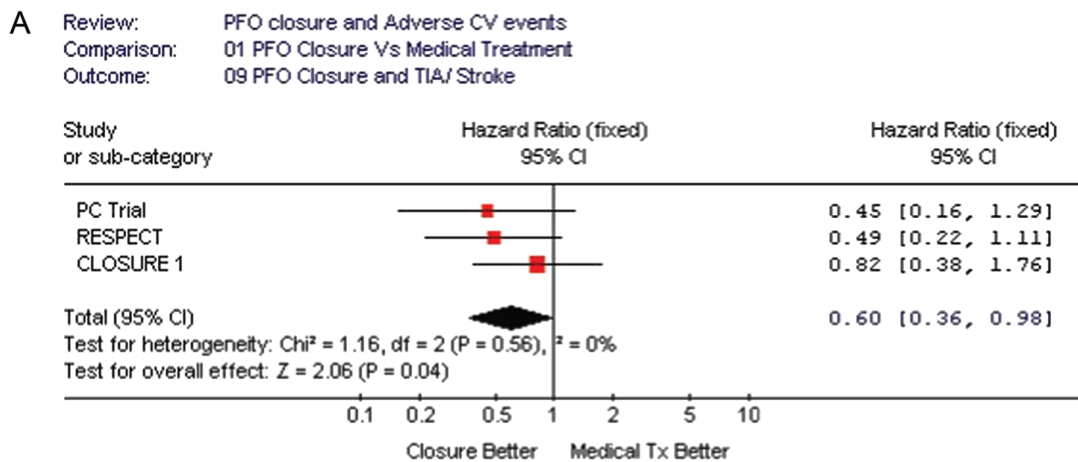


Figure 5 : « Graphique en forêt » des trois essais randomisés (Closure 1, respect, PC trial), comparant le taux de récurrence d'accident ischémique cérébral entre le groupe fermeture percutanée et le groupe traitement médical dans une sous-analyse réalisée en intention de traiter. (65)

Une autre étude récente datant de 2012 a été publiée dans le JACC et semble en faveur de la fermeture percutanée de FOP (66). C'est une méta-analyse d'études observationnelles qui compare le taux de récurrence d'évènement neurologique entre fermeture percutanée et traitement médical chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT et un FOP. Celle-ci retrouve une récurrence d'évènement neurologique de 0.8 évènements / 100 patients-années (IC_{95%} 0.5-1.1) dans le groupe fermeture percutanée contre 5 évènements / 100 patients-années (IC_{95%} 3.6-6.9) dans le groupe traitement médical.

5 Recommandations actuelles concernant la prise en charge du FOP dans les suites d'un AVC

Actuellement, les recommandations ne sont pas consensuelles. En 2011, l'AHA recommandait (44) :

- Un traitement par antiagrégant plaquettaire semblait raisonnable pour les patients aux antécédents d'AVC ou AIT associé à un FOP (classe IIb, niveau de preuve B).

- Il n'existe pas de donnée suffisante pour établir la supériorité ou l'équivalence entre l'anticoagulation et l'aspirine dans la prévention secondaire de l'AVC chez les patients porteurs d'un FOP (classe IIb, niveau de preuve B).

- Il existe des données insuffisantes pour faire une recommandation concernant la fermeture de FOP chez les patients ayant présenté un AVC et porteurs d'un FOP.

En France les recommandations de l'HAS (67) sur les indications de fermeture percutanée de FOP publiées en 2008 ont été suspendues en septembre 2011 (68).

Elles précisait que :

- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un foramen ovale perméable (FOP) isolé un traitement antiplaquettaire est recommandé.
- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un FOP et un anévrisme du septum inter auriculaire (ASIA) > 10 mm, le rapport bénéfice/risque des différentes stratégies thérapeutiques (antiplaquettaires, anticoagulants oraux, fermeture du foramen ovale par voie veineuse transcutanée) n'est pas établi. Le choix du traitement anti thrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral) est discuté en fonction du contexte clinique.

- L'occlusion peut être envisagée en cas de FOP avec ou sans ASIA, chez les patients < 55 ans avec une maladie thromboembolique veineuse à haut risque de récurrence thrombotique. Elle peut également être envisagée en cas de refus du traitement anticoagulant par le patient.
- La fermeture du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier infarctus cérébral ou un AIT associé à un FOP isolé.
- La fermeture du FOP pourrait être envisagée après concertation neuro-cardiologique chez les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT sans cause, récidivant sous traitement anti thrombotique bien conduit.

Il peut être intéressant de noter que les recommandations pour la fermeture des communications inter auriculaires incluent l'embolie paradoxale et le caractère hémodynamique du shunt. Le FOP et la CIA sont en effet deux entités anatomiques distinctes, mais semblent comparables en des termes hémodynamiques.

6 Limites de notre étude

L'une des limites principales de notre étude est l'absence de randomisation et le caractère rétrospectif.

Il existe également une limite due au recueil d'information par questionnaire, car cela nécessite une compréhension parfaite des patients.

Il aurait sans doute été également intéressant de réaliser des IRM cérébrales de façon plus fréquente afin de ne pas sous évaluer les événements ischémiques infra-cliniques.

Le contrôle échographique à distance était uniquement réalisé par ETT pour la majorité des patients, sans test aux bulles systématique et sans recours à l'ETO pour juger du caractère effectif ou non de l'occlusion. Certains shunts résiduels ont du être sous dépistés. De plus le qualificatif de shunt résiduel « minime » reste assez subjectif.

Environ dix pour cent des patients n'avaient pas d'ASIA associé à leur FOP, cependant ces patients avaient tous un FOP large avec un shunt spontané.

Conclusion

Le taux de récurrence à long terme des patients jeunes ayant bénéficié d'une occlusion percutanée de FOP dans les suites d'un AVC cryptogénique semble faible. Néanmoins les 3 seules études randomisées disponibles actuellement n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la fermeture de FOP sur le traitement médical. Seule l'étude RESPECT, montre une nette tendance à l'intérêt de l'occlusion du FOP dans l'analyse per-protocole. Notre travail semble aller dans le sens de l'étude RESPECT avec un possible intérêt à l'occlusion percutanée du FOP dans une population bien particulière de patients, âgés de moins de 55 ans et porteurs de FOP associé à un anévrisme du septum inter auriculaire, en prévention secondaire d'un AVC cryptogénique.

Par ailleurs la technique d'occlusion percutanée présente un taux de succès élevé et est grevée d'une faible morbidité si tant est qu'elle soit réalisée par des équipes entraînées, dans des structures spécialisées.

L'intérêt de l'occlusion du FOP dans cette population bien ciblée est en cours d'évaluation dans une étude prospective randomisée baptisée CLOSE à laquelle le CHU de Nantes est fortement associé. C'est une étude en deux temps, avec une étude « de supériorité » (anti agrégation plaquettaire versus fermeture de FOP ou AVK) puis une étude « d'équivalence » (fermeture de FOP versus AVK). Car rappelons que les 3 études randomisées publiées sont des études de supériorité de l'occlusion du FOP versus un traitement médical comprenant soit des AAP soit des AVK. Si l'hypothèse d'une origine thromboembolique de l'AVC est admise, il semble nécessaire de réaliser une étude de supériorité de l'occlusion sur les AAP et une étude d'équivalence sur le traitement par AVK, traitement à risque de complications hémorragique non négligeable surtout lorsqu'il est instauré au long cours dans cette population jeunes. Peut être que l'étude Close et les méta analyses de ces différentes

études nous permettront de cibler une potentielle population pouvant bénéficier de l'occlusion du FOP en prévention secondaire d'un AVC.

Références

1. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. Arch Mal Coeur Vaiss. janv 1994;87(1):15_21.
2. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. Circulation. 7 janv 2003;107(1):5_9.
3. 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. 4 nov 2003;139(9):753_760.
4. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 15 mars 2012;366(11):991_999.
5. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 21 mars 2013;368(12):1092_1100.
6. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 21 mars 2013;368(12):1083_1091.
7. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med. 13 déc 2001;345(24):1740_1746.
8. Manigold T. Foramen Ovale perméable et AVC cryptogénique du sujet jeune:évaluation à long terme d'une cohorte nantaise de 50 patients traités par fermeture endovasculaire. 2007.
9. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke J Cereb Circ. févr 2006;37(2):577_617.
10. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med. 21 nov 2002;347(21):1713_1716.
11. Béjot Y, Osseby GV, Aboa-Eboulé C, Durier J, Lorgis L, Cottin Y, et al. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. mars 2009;16(3):324_329.
12. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. Lancet Neurol. févr 2007;6(2):182_187.

13. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ.* févr 2006;37(2):345_350.
14. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke J Cereb Circ.* 1 déc 2001;32(12):2735_2740.
15. allibert R, mellerio, Touze E. Accidents vasculaires cérébraux. *Epidémiologie et mécanismes. Propos Cardiol.* sept 2012;
16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke J Cereb Circ.* janv 1993;24(1):35_41.
17. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest.* nov 1998;114(5 Suppl):683S_698S.
18. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart Br Card Soc.* juill 2002;88(1):104_110.
19. 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.* sept 2001;38(3):613_623.
20. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr.* août 1997;10(6):644_656.
21. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, 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 Mayo Clin.* sept 1999;74(9):862_869.
22. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1978;102(2):62_65.
23. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* déc 1985;6(6):1370_1382.
24. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 20 avr 1999;99(15):1942_1944.
25. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1 nov 1991;18(5):1223_1229.

26. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, et al. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke J Cereb Circ.* sept 2003;34(9):2097_2102.
27. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J.* mars 2012;33(6):705_713, 713a, 713b.
28. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 5 mai 1988;318(18):1148_1152.
29. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 24 oct 2000;55(8):1172_1179.
30. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* mai 1998;29(5):944_948.
31. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, 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 J Cereb Circ.* déc 1993;24(12):1865_1873.
32. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein J-I, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2002;33(1):293_296.
33. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 4 juin 2002;105(22):2625_2631.
34. 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.* nov 1995;130(5):1083_1088.
35. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* oct 1995;26(4):1030_1038.
36. 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.* 15 oct 2000;109(6):456_462.
37. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2000;31(10):2407_2413.
38. 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.* juill 1995;26(1):203_210.

39. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke J Cereb Circ.* juill 2009;40(7):2349_2355.
40. 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.* 20 févr 2007;49(7):797_802.
41. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 17 janv 2006;47(2):440_445.
42. Rigatelli G, Aggio S, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Dell'avvocata F, et al. Left atrial dysfunction in patients with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: an alternative concurrent mechanism for arterial embolism? *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2009;2(7):655_662.
43. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke J Cereb Circ.* mars 1994;25(3):582_586.
44. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke J Cereb Circ.* janv 2011;42(1):227_276.
45. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Impact of a healthy lifestyle on all-cause and cardiovascular mortality after stroke in the USA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2012;83(2):146_151.
46. Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 17 mai 2012;366(20):1914_1922.
47. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 12 janv 2002;324(7329):71_86.
48. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1996;60(2):197_199.
49. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 15 nov 2001;345(20):1444_1451.
50. ARTIGOU Jean-Yves,, ARNOULD Marc-Antoine, BOUDALI Lotfi, CHANU Bernard,, CHOLLEY Bernard, DOUCET Jean,. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE Bon usage des agents antiplaquettaires .HAS.Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2012.

51. 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*. mai 1996;46(5):1301_1305.
52. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology*. 14 juill 2009;73(2):89_97.
53. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 9 nov 1999;100(19 Suppl):II171_175.
54. Martín F, Sánchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 27 août 2002;106(9):1121_1126.
55. Braun M, Glicch V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J*. mars 2004;25(5):424_430.
56. Denis Jean DAVID (c. HAS: Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée (à l'exclusion de la fermeture de la communication interauriculaire: libellé DASF004). 2005.
57. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 18 août 2004;44(4):750_758.
58. Bryan RN, Cai J, Burke G, Hutchinson RG, Liao D, Toole JF, et al. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 1999;20(7):1273_1280.
59. Schoen SP, Boscheri A, Lange SA, Braun MU, Fuhrmann J, Kappert U, et al. Incidence of aortic valve regurgitation and outcome after percutaneous closure of atrial septal defects and patent foramen ovale. *Heart Br Card Soc*. juill 2008;94(7):844_847.
60. Krasniqi N, Roth J, Siegrist PT, Toggweiler S, Gruner C, Greutmann M, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale and valvular function -- effect of the amplatzer occluder. *J Invasive Cardiol*. juin 2012;24(6):274_277.
61. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath 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*. 21 janv 2004;43(2):302_309.
62. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. mars 2011;8(3):148_160.

63. Thaler DE, Wahl A. Critique of closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: the hole truth? *Stroke J Cereb Circ.* nov 2012;43(11):3147_3149.
64. Furlan AJ, Jauss M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: The Hole Story. *Stroke J Cereb Circ.* 1 août 2013;
65. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 19 juill 2013;
66. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2012;5(7):777_789.
67. JL MAS, T. MOULIN, JR LUSSEON. CONSENSUS SUR LES INDICATIONS DE LA FERMETURE ENDOVASCULAIRE DU FORAMEN OVALE PERMEABLE APRES UN ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL. Rédigé conjointement par la Société Française Neuro-Vasculaire et la Société Française de Cardiologie; 2008.
68. Communiqué de presse: recommandations de bonne pratique suspendues [Internet]. [cité 17 sept 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1097556
69. Rouanet François, Sibon Igor, Goizet Cyril. Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune. Propositions du groupe de travail de la Société Française Neuro-Vasculaire; 2008 déc.

**Annexe 1 : Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune
Propositions du groupe de travail de la Société Française Neuro-Vasculaire
Décembre 2008. Rouanet François, Sibon Igor, Goizet Cyril et al. (69)**

Le bilan initial à réaliser dans tous les cas : IRM cérébrale, Scanner cérébral sans injection en cas de non accessibilité à l'IRM, Angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis ou Angio-Scanner des troncs supra-aortiques et un échodoppler des troncs supra-aortiques. Un bilan cardiologique ECG systématique et monitoring ECG, une échographie cardiaque Trans-Thoracique. Un bilan biologique : une formule sanguine, une numération plaquettaire, la glycémie à jeun, le bilan électrolytique, la CRP, le bilan de coagulation (temps de Quick, temps de céphaline activée, fibrinogène), la troponine, le bilan lipidique à jeun, la fonction rénale, le bilan hépatique. β HCG. La recherche de toxiques

Les examens de deuxième intention, réalisés en l'absence d'étiologie trouvée au bilan initial ou en complément de ce bilan : un Holter ECG, une radiographie pulmonaire, une Échographie cardiaque Trans-OEsophagienne (ETO). Examens biologiques usuels : hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques, hémocultures en cas de fièvre. La ponction Lombar : doit être réalisée lorsqu'une étiologie infectieuse ou inflammatoire est suspectée, les sérologies VIH et Syphilitiques, un bilan immunologique avec dosage des Anticorps Anti Nucléaires, Complément, Facteur Rhumatoïde, Cryoglobulines, Électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, Immunoélectrophorèse des protéines sériques, Anticorps Anti SS-A, Anticorps Anti SS-B, Anticorps Anti Sm, Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires, enzyme de conversion, complété par des sérologies hépatite B et C, VIH et sérologie Borrelia Burgdorferi. Le dosage D-dimères, la recherche d'un Syndrome des Anti Phospholipides

Les examens de troisième intention : une angiographie par voie intra-artérielle, un scanner thoracique à la recherche d'une malformation artério-veineuse pulmonaire, une spectroscopie, un spider flash, un dosage plasmatique de l'homocystéine totale, le dosage des lactates et des pyruvates sanguins, l'amonémie sanguine et analyse des gaz du sang, la recherche de maladie de Fabry, les analyses génétiques par biologie moléculaire, la mutation acquise (V617F) JAK2 sera recherchée en cas de polyglobulie ou thrombocytémie. Les biopsies de peau, les biopsies musculaires, la biopsie cérébrale et leptoméningées, la biopsie de l'artère temporale superficielle

Les examens de quatrième intention dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé.

Annexe 2: lettre d'information envoyée aux patients.

Saint Herblain, le 05/07/2012

Madame, Monsieur,

Nous avons essayé de vous contacter par téléphone durant la semaine pour vous proposer de participer à un suivi concernant tous nos patients ayant bénéficié d'une occlusion du foramen ovale dans les suites d'un AVC. Le but de cet suivi est d'évaluer la pertinence des décisions thérapeutiques qui ont été prises afin d'améliorer le risque de récurrence d'AVC.

Nous souhaiterions juger votre évolution à l'aide d'un questionnaire. Seules les données de ce questionnaire seront utilisées et non les résultats de vos examens.

Faute d'avoir pu vous joindre, je vous adresse ce courrier.

Sachez que toutes les données recueillies seront anonymes et confidentielles, elles peuvent faire l'objet d'une publication scientifique mais aucune donnée individuelle nominative n'apparaîtra. Vous pouvez à tout moment demander l'accès, la rectification ou la destruction de ces données. Vous restez libre de vous retirer de l'étude à tout moment.

Veillez trouver ci-joint le questionnaire ainsi que le consentement de l'étude et le formulaire d'information.

Afin que vous participiez à ce suivi, votre **consentement** écrit est indispensable. Pourriez-vous SVP, mettre :

- votre nom, prénom, adresse sur la première page
- dater, signer sur la deuxième page

Puis nous ré adresser le **consentement** et le **questionnaire** complétés dans l'enveloppe jointe.

Annexe 3 : Questionnaire adressé aux patients

QUESTIONNAIRE ETUDE FOP

Nom : Prénom

Tél :

Date d'appel :

Informations délivrées suite au consentement du suivi de cohorte

1/ DEPUIS L'OCCLUSION DE FOP AVEZ-VOUS FAIT UN AVC ?

.....
.....
.....
.....

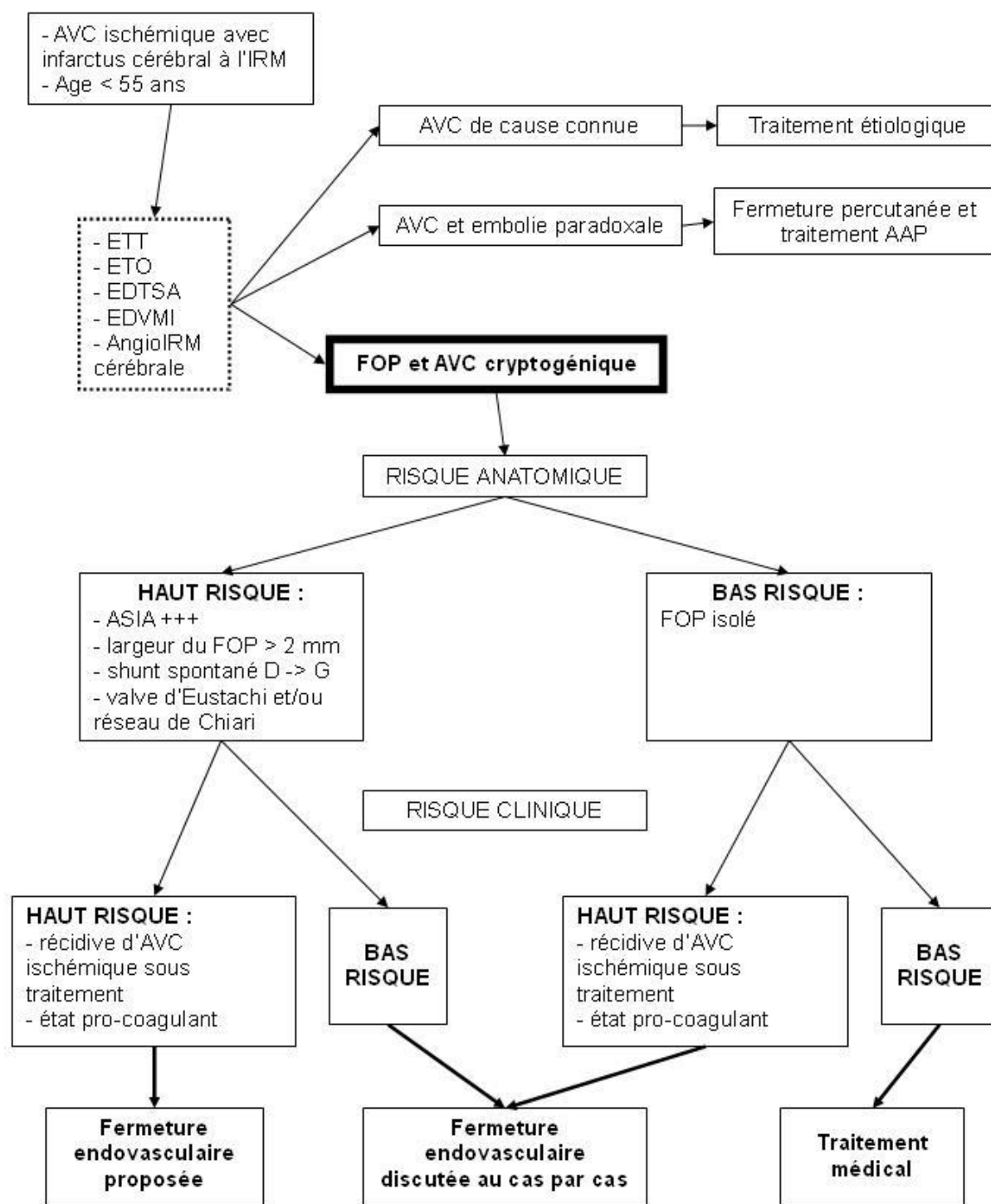
2/ TRAITEMENT EN COURS : (nom et dosage)

.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 4 : Suivi des patients de la cohorte du Dr Manigold.

47 patients, suivi moyen à 20.9±10.3 mois

	Persistence d'un shunt
ETT+ Test aux bulles sans Valsalva	15%
ETT+ Test aux bulles avec Valsalva	32%
EDTC sans Valsalva	36%
EDTC avec Valsalva	76,6%



Annexe 4 : Algorithme de prise en charge d'un patient de moins de 55 ans avec un AVC ischémique, avant d'envisager la fermeture du FOP. Bonnes pratiques du CHU de Nantes.

Titre de Thèse: Fermeture de Foramen Ovale Perméable dans les suites d'un Accident Vasculaire Cérébral chez le jeune de moins de 55 ans. Evaluation du taux de récurrence à 5 ans.

Le risque de récurrence d'AVC cryptogénique semble plus élevé chez le jeune < 55 ans porteur d'un FOP et d'un ASIA. Au CHU de Nantes la rédaction de bonnes pratiques par l'équipe de neurologie et de cardiologie a amené, pendant plusieurs années, à occlure le FOP de ces patients en prévention secondaire après un premier AVC cryptogénique. Le but de notre étude est d'étudier le devenir des patients ayant bénéficié d'un tel traitement et de comparer leur taux de récurrence d'accident ischémique cérébral aux taux décrits dans la littérature. Tous les patients < 55 ans ayant bénéficié d'une occlusion percutanée de FOP suite à un AVC cryptogénique ont été inclus. Ils recevaient tous un traitement antiagrégant plaquettaire en complément de l'occlusion de FOP. Le taux de récurrence d'AVC était évalué par un questionnaire. 106 patients (40.5 ± 8.5 ans) ont été inclus. 90.1 avaient un FOP associé à un ASIA, les autres avaient un shunt spontané droit-gauche large. Après un suivi moyen de 5 ans, une seule récurrence d'AVC a été constatée. Le taux de récurrence à long terme de nos patients semble faible et semble moindre que le taux de récurrence d'accident ischémique cérébral classiquement décrit dans les études sous traitement médical seul. L'intérêt de l'occlusion du FOP dans cette population est en cours d'évaluation dans une étude prospective randomisée à laquelle le CHU de Nantes est fortement associé.

Mots-clefs: Foramen ovale perméable, accident vasculaire cérébral cryptogénique, fermeture percutanée, récurrence d'AVC, jeunes < 55ans, échographie cardiaque.