

# CONSENSUS SUR LES INDICATIONS DE LA FERMETURE ENDOVASCULAIRE DU FORAMEN OVALE PERMEABLE APRES UN ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL

## SOCIETE FRANÇAISE NEURO-VASCULAIRE

JF ALBUCHER (Toulouse)

P CHAINE (Paris)

**JL Mas (Paris)**

T. MOULIN (Besançon)

G. RODIER (Mulhouse)

## SOCIETE FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

A COHEN (Paris)

**G DERUMEUX (Lyon)**

JR LUSSON (Clermont-Ferrand)

MC MALERGUE (Massy)

C REY (Lille)

Le foramen ovale est un orifice interauriculaire qui pendant la vie foetale permet l'apport de sang oxygéné d'origine maternelle. Il se ferme le plus souvent après la naissance lorsque le gradient de pression interauriculaire s'inverse. Chez environ 30% des individus, le foramen ovale reste perméable pendant toute la vie <sup>(1)</sup>. Le FOP est fréquemment associé à un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA). Classiquement, l'échographie trans-oesophagienne (ETO) couplée à l'épreuve de contraste (sensibilisée par la manœuvre de Valsalva et la toux) est la technique de choix permettant d'évaluer l'anatomie du septum interauriculaire, d'identifier un FOP et/ou un ASIA et d'éliminer d'autres causes cardiaques d'embolie cérébrale. Le FOP est reconnu par la présence d'un shunt auriculaire en regard de la région de la fosse ovale, en l'absence de solution de continuité au sein de la membrane. L'ASIA est défini par une excursion du septum secundum dont la base est d'au moins 15 mm et dont l'amplitude par rapport au plan du septum atteint ou dépasse 10 mm dans l'oreillette droite ou gauche ou les deux (si l'excursion est biphasique), en dehors de manœuvres d'élévation de la pression auriculaire droite <sup>(2)</sup>. Le Doppler transcrânien permet aussi de détecter un shunt droite-gauche avec de bonnes sensibilité et spécificité <sup>(3)</sup>.

Plusieurs études cas-témoins ont montré qu'un FOP est détecté plus fréquemment chez les adultes jeunes (< 55 ans) ayant eu un Accident Ischémique Cérébral (AIC : infarctus cérébral ou AIT) sans autre cause identifiable (cryptogénique) que chez des témoins sans AIC <sup>(4;5)</sup>. Cette association semble

particulièrement forte lorsque le FOP est associé à un ASIA et/ou lorsque le shunt droite-gauche est important <sup>(6;7)</sup>.

Dans l'hypothèse d'une relation causale entre FOP et AIC (qui ne peut être affirmée sur la seule base d'études cas-témoins), le mécanisme des AIC est incertain. Si l'embolie paradoxale est le principal mécanisme invoqué (mais très rarement documenté), d'autres mécanismes en rapport direct (ex : formation d'un thrombus au niveau du septum, FA paroxystique) ou indirect avec le FOP et/ou l'ASIA pourraient être en cause.

Contrastant avec les études cas-témoins, deux études prospectives <sup>(8;9)</sup> portant sur des nombres importants de patients ayant un infarctus cérébral cryptogénique, ont conclu que le risque de récurrence d'AIC n'est pas influencé par la présence d'un FOP (quel que soit le degré du shunt), chez des patients recevant de l'aspirine ou des anticoagulants oraux en prévention secondaire. Chez les patients jeunes, le risque de récurrence d'infarctus cérébral est globalement faible (1 à 2% par an). Seule l'étude FOP-ASIA a montré que les patients jeunes (18 à 55 ans) ayant à la fois un FOP et un ASIA ont, sous aspirine, un risque de récurrence qui est 4 fois plus élevé que les patients n'ayant pas d'anomalie septale. Il est possible que le rôle de l'importance du shunt ait été sous-estimé.

## **Traitement**

La prévention des récurrences reste empirique et controversée. Les options thérapeutiques sont les antiplaquettaires, les anticoagulants oraux et la fermeture endovasculaire du foramen ovale. Il n'existe actuellement aucune étude comparative démontrant la supériorité (en termes de différence bénéfiques – risques) de l'un ou l'autre de ces traitements et tant que nous serons dans l'incapacité de définir des indications thérapeutiques précises, le risque est grand d'exposer ces patients à des complications iatrogènes injustifiées. Les antiplaquettaires constituent le traitement de référence en prévention secondaire après un AIC, en l'absence de cardiopathie à haut risque embolique (justifiant alors l'utilisation d'un traitement anticoagulant). Les antiplaquettaires sont bien tolérés, mais leur efficacité (par rapport au placebo) dans cette indication particulière n'est pas connue. Certaines études suggèrent que les anticoagulants seraient plus efficaces que l'aspirine, mais avec un très faible niveau de preuve scientifique. Ainsi, une méta-analyse <sup>(10)</sup> suggère que la warfarine diminue le risque de récurrence par rapport au traitement antiplaquettaire (OR : 0,37 ; IC95% :

0,23-0,60) chez des patients ayant un AIC et un FOP, mais cette étude est entachée de nombreux défauts méthodologiques (traitement laissé au libre choix du médecin, crossovers fréquents et évaluation potentiellement biaisée des critères de jugement). Dans l'étude randomisée PICS (<sup>9</sup>), une réduction non significative de l'incidence à 2 ans du critère de jugement AVC ou décès sous warfarine comparativement à l'aspirine (9.5 % vs 17.9 % ; HR 0.52 ; IC95% : 0,16 – 1,67) a été notée dans le sous groupe de 98 patients ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP, mais la puissance de cette analyse est limitée. Le principal inconvénient des anticoagulants oraux est le risque hémorragique.

Grâce aux avancées technologiques, la fermeture endovasculaire du FOP est désormais un geste facilement réalisable, qui pourrait éviter (si le FOP est directement en cause) les inconvénients d'un traitement anticoagulant au long cours. Dans une revue systématique de 1 350 patients ayant eu une fermeture percutanée du FOP (<sup>11</sup>), le taux de récurrence d'AIC variait de 0 à 4.9 % à 1 an. Des complications sérieuses (hémorragie sévère, tamponnade, conversion chirurgicale, embolie pulmonaire et décès) étaient rapportées chez 1,5% des patients et des complications mineures (arythmie, fracture ou migration du matériel, embolie gazeuse, hématome fémoral et fistule) chez 7,9 % des patients.

### **Propositions consensuelles**

Les recommandations récentes des sociétés savantes considèrent que les données actuelles sont insuffisantes pour établir des recommandations fermes concernant les indications de la fermeture endovasculaire du FOP (comme d'ailleurs des traitements antithrombotiques) en prévention secondaire après un AIC cryptogénique (<sup>10;12</sup>). Aux Etats-Unis, la fermeture percutanée du FOP n'est autorisée (HDE : humanitarian device exemption) que dans les cas de récurrence d'AVC sous traitement anticoagulant (<sup>13</sup>).

Notre groupe aboutit aux mêmes conclusions et considère qu'aucune étude ne permet d'évaluer, même avec un niveau scientifique faible, les bénéfices et les risques de la fermeture endovasculaire du FOP, comparativement aux traitements antiplaquettaire ou anticoagulant.

**En conséquence, aucune recommandation ferme quant aux indications de la fermeture du FOP après un AIC ne peut être établie. Les propositions suivantes reflètent un consensus d'opinion au sein du groupe de travail :**

- La fermeture endovasculaire du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier AIC cryptogénique associé à un FOP isolé (sans ASIA), car, dans les études disponibles, ces patients n'ont pas un risque accru de récurrence par rapport aux patients ayant un AIC cryptogénique non associé à un FOP.
- La fermeture endovasculaire du FOP pourrait être envisagée, chez les patients de moins de 55 ans, dans les cas suivants :
  - FOP avec ou sans ASIA et AIC cryptogénique récurrent sous traitement anticoagulant bien conduit ou contre-indication à ce traitement,
  - FOP avec ou sans ASIA et maladie thrombo-embolique veineuse à haut risque de récurrence thrombotique,
  - FOP avec ASIA et refus du traitement anticoagulant par le patient.
- Lorsqu'une fermeture endovasculaire du FOP est envisagée :
  - Le patient doit recevoir les informations suivantes (lettre d'information) :
    - La présence d'un FOP isolé n'est pas associée à une augmentation du risque de récurrence
    - La présence d'un FOP et d'un ASIA semble associée à un risque plus élevé de récurrence chez les patients âgés de moins de 55 ans
    - La fermeture d'un FOP ne devrait être envisagée qu'après récurrence d'AIC sous traitement anticoagulant bien conduit
    - Aucune étude n'a montré que ce traitement est plus efficace qu'un traitement antiplaquettaire ou qu'un traitement anticoagulant
    - La réalisation de ce traitement ne garantit pas que le patient soit à l'abri d'un nouvel AIC
    - La fermeture du FOP ne dispense pas d'un traitement antiplaquettaire au long cours
  - Le patient doit être informé des complications possibles de ce traitement.
  - Le diagnostic d'AIC cryptogénique doit être confirmé en milieu neurovasculaire.
  - Le diagnostic de FOP avec ou sans ASIA doit être posé avec certitude par une équipe confirmée.

- La fermeture d'un FOP par cathétérisme interventionnel doit se réaliser dans une salle de cathétérisme à proximité d'un Centre de Chirurgie Cardiaque par un médecin rôdé aux techniques de cathétérisme interventionnel, particulièrement au franchissement du septum interauriculaire. Il s'agit d'un geste qui n'est pas effectué en urgence si l'indication est celle d'un AIC. Le cathétérisme est réalisé sous prophylaxie oslérienne et héparinothérapie. La fermeture du FOP est associée à un traitement antiplaquettaire au long cours.
- La surveillance du patient après fermeture du FOP doit être multidisciplinaire, impliquant le neurologue et le cardiologue.

### **Conclusions du groupe de travail**

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

## REFERENCES

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.
2. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:441-446.
3. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke.* 2002;33:2211-2216.
4. Lechat P, Mas JL, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-1152.
5. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55:1172-1179.
6. Cabanes L, Mas JL, Cohen A et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke.* 1993;24:1865-1873.
7. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A et al. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke.* 2002;33:293-296.
8. Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:1740-1746.
9. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-2631.
10. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J.* 2001;94:699-703.
11. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;139:753-760.
12. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;62:1042-1050.
13. Maisel WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: moving beyond equipoise. *JAMA.* 2005;294:366-369.