



Journal Homepage: - [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/10921

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/10921>



### RESEARCH ARTICLE

#### QUAND FAUT IL FERMER UN FORAMEN OVALE APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL CRYPTOGÉNIQUE?

**Hicham Faliouni, Malki Mohamed, Lahlafi Zakaria, Lakhel Zouhair.**

Service de Cardiologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Université Mohammed V. Rabat

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 08 March 2020

Final Accepted: 10 April 2020

Published: May 2020

##### Key words:-

Foramen Ovale Perméable, Accident  
Vasculaire Cérébral, Anticoagulant

#### Abstract

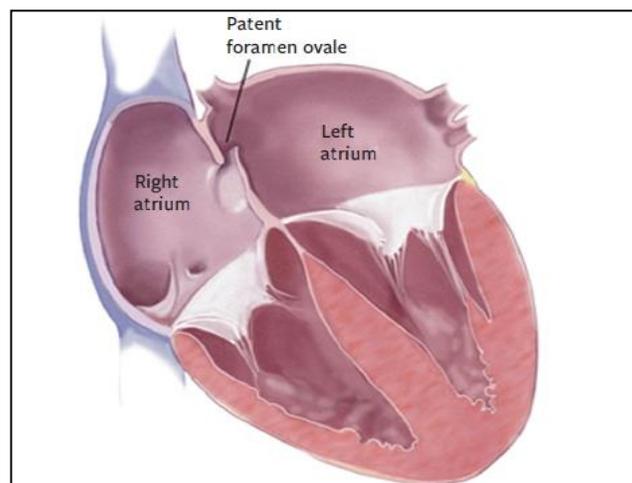
Several randomized studies have shown that percutaneous closure of FOP during stroke cryptogenic would reduce the risk of recurrence. The diagnosis of FOP is based on the diagnosis of FOP is based on transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (ETO) as well as on the transcranial Doppler (TCD). Out of the standard indication (<60 years, AVC <6 months, large FOP or FOP/ASIA ), the closure of FOP rely on a collaboration between a cardiologist, neurologist and a sonographer.

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

#### Introduction:-

Le foramen ovale est un passage nécessaire entre les deux oreillettes durant la vie fœtale, qui se ferme, dans la majorité des cas, durant la première année de vie.

Le foramen ovale perméable (FOP) se définit par la persistante d'un passage à l'âge adulte que l'on retrouve chez environ un quart de la population générale (1). Il s'agit plus précisément d'un défaut de fusion des deux membranes, le septum primum et le septum secundum, formant le septum interauriculaire. Ce défaut de fusion va former un tunnel entre les deux oreillettes sans répercussion hémodynamique (figure 1).



**Figure 1:-** Image anatomique d'un foramen ovale perméable.

**Corresponding Author:- Faliouni Hicham**

Address: Service de Cardiologie; Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.  
Université Mohammed V. Rabat

Contrairement, la communication interauriculaire (CIA) est un véritable défaut de continuité (secondaire à une résorption excessive du septum primum ou à un défaut de croissance du septum secundum) qui va être responsable d'un shunt gauche-droit et représente 15 % des anomalies congénitales cardiaques à l'âge adulte.

La relation entre le PFO et l'AVC a été évoquée depuis la description de l'embolie paradoxale en 1877. (2)

40% des AVC ischémiques demeurent sans cause précise, ils sont appelés « cryptogéniques ».

Comparativement aux sujets sains, les sujets ayant un AVC ischémique ont 2 fois plus de PFO. Cette constatation est encore plus marquée dans le sous groupe d'AVC ischémique avant 55 ans, où on trouve 3 fois plus de PFO que chez les sujets contrôles.

La fréquence de PFO en cas d'AVC cryptogénique est 2 à 3 fois plus importante, que chez les porteurs d'AVC à cause déterminée. (3)

Après des années de débat et d'échecs, de récentes données randomisées démontrent une supériorité de la fermeture percutanée du foramen ovale perméable (FOP) comparée au traitement médicamenteux lors de shunt de grande taille

#### **Diagnostic d'un foramen Ovale perméable:**

Le diagnostic de FOP repose sur l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) et transœsophagienne (ETO) ainsi que sur le Doppler transcranien (TCD).

Étant donné que l'étude Doppler couleur ne détecte que 5% à 10% des shunts auriculaires, l'épreuve de contraste au repos et lors de la manœuvre de Valsalva augmente la sensibilité.

En présence d'un Foramen ovale perméable, on assiste alors à un passage, dans les trois systoles après l'entrée dans l'oreillette droite, de microbulles dans l'oreillette gauche. Des passages plus tardifs survenant après 3 systoles sont généralement en relation avec des shunts bronchiques artérioveineux. On peut alors quantifier l'importance du shunt droite-gauche (shunt D-G) de minime en cas de passage de quelques microbulles (3 à 10), modéré (entre 10 et 20 microbulles) et important ou massif (>20 microbulles).

Les principales limites de l'échocardiographie transthoracique sont sa sensibilité plus faible par rapport à l'échocardiographie transœsophagienne et son incapacité à fournir des informations détaillées sur la morphologie septale.

L'ETO permet de caractériser l'anatomie du FOP (présence ou non d'un anévrisme du septum interauriculaire, défini comme une excursion de plus de 10 mm du septum primum), d'identifier des facteurs favorisant potentiellement le shunt D-G (réseau de Chiari, Valve d'Eustache), d'écarter d'éventuelles anomalies associées du septum interauriculaire (CIA concomitante) et de révéler d'autres étiologies possibles pour l'AVC (par exemple, plaque complexe sur l'arche aortique). L'ETO joue aussi un rôle pour guider la procédure dans certains cas, mais surtout dans le suivi à moyen et long terme, afin d'évaluer le shunt résiduel et le positionnement du dispositif

Le doppler transcranien (TCD), avec injection de microbulles permet de détecter la présence d'un shunt D-G et de le quantifier avec une bonne sensibilité et une spécificité quasiment identiques à celles de l'ETO. L'avantage de cet examen réside dans la qualité de la manœuvre de Valsalva, indiscutablement plus reproductible que lors de l'ETO. Le TCD ne détermine pas l'origine du shunt (non spécifique du FOP).

#### **L'analyse des essais randomisés:**

Trois essais thérapeutiques publiés en 2012 et 2013 (CLOSURE I (4), PC Trial (5) et RESPECT (5) n'ont pas montré de supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant).

Ces premières études étaient négatives pour plusieurs raisons:

Dans les premières études, les AVC n'avaient pas toujours été confirmés par imagerie.

La durée du suivi des premières études, en particulier dans RESPECT et CLOSURE 1 (2,1 et 2 ans) n'était pas suffisante pour détecter une différence cliniquement significative

Différences dans la sélection des patients (FOP à haut risque ou tout type de FOP, définition des autres causes potentielles d'infarctus cérébral).

L'utilisation d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants dans le groupe contrôle de certains essais a pu constituer un facteur de confusion si les anticoagulants et les antiplaquettaires ont une efficacité différente sur le risque de récurrence.

Très récemment, l'analyse des résultats à long terme de l'étude RESPECT (6) et 3 autres essais randomisés (Gore REDUCE (7), CLOSE (8) et DEFENSE PFO (9)) ont montré une plus faible incidence des récurrences d'AVC chez les patients randomisés dans le bras fermeture par rapport à ceux randomisés dans le bras antithrombotique. (10)

La méta-analyse (11) de ces études montre que la fermeture du FOP est associée à une réduction de 64% (3560 patients RR=0.36, 95% CI:0,17-0,79) du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul (Figure 2).

Étude	N	Age (année) moyenne	IC/AIT, score de Rankin, délai d'inclusion Caractéristiques du FOP	Comparaison	Suivi (années)	AVC récidivant (n) Hazard Ratio (IC 95%), P
CLOSURE 1 (2012)	909	18 - 60 46.0	IC ou AIT, Rankin < 3, < 6 mois, Petit (1-10 mb) : 47.1%, modéré (10-25 mb), ou important (> 25 mb) : 52.9%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antithrombotique <sup>2</sup>	2	12 vs 13 0.90 (0.41 - 1.98), <i>p</i> = 0.79
PC trial (2013)	414	< 60 44.5	IC, Rankin < 3, médiane 4.4 mois Petit (1-5 mb) : 34.4%, modéré (6-20 mb) : 43.9%, ou important (> 20 mb) : 21.7%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antithrombotique <sup>2</sup>	4.1	1 vs 5 0.20 (0.02 - 1.72), <i>p</i> = 0.14
RESPECT (2013, 2017)	980	18 - 60 45.9	IC, Rankin < 3, < 9 mois Petit (1-9 mb) : 22.7%, modéré (10-20 mb) : 26.4%, ou important (> 20 mb) : 48.8%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antithrombotique <sup>2</sup>	2.1 / 5.9	9 vs. 16 0.49 (0.22 - 1.11), <i>p</i> = 0.08 ----- 18 vs. 28 0.55 (0.31 - 0.999), <i>p</i> = 0.046
CLOSE (2017)	663	16 - 60 43.4	IC, Rankin ≤ 3, < 6 mois FOP + ASIA (> 10 mm) ou FOP important (> 30 mb)	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	5.3	0 vs 14 0.03 (0.00-0.26), <i>p</i> < 0.001
REDUCE (2017)	664	18 - < 60 45.2	IC, Rankin < 3, < 6 mois Petit (1-5 mb) : 19%, modéré (6-25 mb) : 40%, ou important (> 25 mb) : 41%	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	3.2	6 vs. 12 0.23 (0.09 - 0.62), <i>p</i> = 0.002
DEFENSE-PFO (2018)	120	18 - 80 51.8	IC, Rankin ≤ 3, < 6 mois FOP + ASA ou FOP ≥ 2mm	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs. Tt antithrombotique <sup>2</sup>	2.8	0 vs. 6 <i>log-rank p</i> = 0.013

**Figure 2:-** Essais cliniques randomisés comparant la fermeture de FOP par voie endovasculaire au traitement médical chez des patients âgés de 18 à 60 ans ayant un FOP et un infarctus cérébral par ailleurs inexpliqué.

Le risque absolu annuel de récurrence est faible (1,3/100 patients/an), il persiste au fil du temps.

Dans cette méta-analyse, il n'y avait pas de différence d'effet selon le fait que le traitement médical incluait les antiplaquettaires uniquement ou un traitement antithrombotique (anticoagulant et antiplaquettaire). (10)

Lors d'une analyse de sous-groupe réalisée dans les études où les antiplaquettaires seuls étaient utilisés (Gore REDUCE et CLOSE), la fermeture du FOP restait supérieure au traitement médical (HR 0.18 ; IC à 95% 0.05-0.63), P=0.007 ; I<sup>2</sup>=12%).(10)

### Quels patients bénéficient le plus de la fermeture du FOP?

Les données des différentes études montrent que chez les patients ayant des facteurs anatomiques à haut risque associés au FOP (shunt D-G important ou présentant un anévrisme du septum inter auriculaire), le bénéfice de la fermeture était marqué (RR 0.27, IC à 95%, 0.11-0.70, P=0.01 ; I<sup>2</sup>=42%), alors qu'il était modeste et non significatif chez les patients ayant un FOP sans ASIA associé ni shunt massif. (10)

Il a également été montré que les patients ayant un FOP associé à un ASIA constituent un groupe à plus haut risque de récurrence d'AVC ischémique en comparaison à ceux ayant un FOP sans ASIA. Ainsi, dans les études CLOSE et DEFENSE-PFO où n'étaient inclus que des patients ayant des anomalies anatomiques associées au FOP (shunt massif et/ou ASIA), aucune récurrence n'a été observée chez les patients ayant eu une fermeture du FOP. (8;9). Ceci suggère que la présence de ces anomalies anatomiques permet d'identifier les FOP directement responsable de l'AVC en faisant ainsi les meilleurs candidats à la fermeture.

Le score RoPE (Risk of Paradoxical embolism) a été développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral. (Figure 3)

Caractéristiques	Points	Score
Absence d'hypertension artérielle	1	
Absence de diabète	1	
Non-fumeur	1	
Absence d'AVC ou d'AIT	1	
Infarctus cortical à l'imagerie cérébrale	1	
Age (années)		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥ 70	0	
<b>Score total</b>		

**Figure 3:-** Score de RoPE (Risk of Paradoxical Embolism).

Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que la charge de facteurs de risque traditionnels est faible et qu'il existe un infarctus cortical. Cependant, cette étude a aussi montré que plus la probabilité d'une relation causale est élevée, plus faible est le risque de récurrence (11). Si ce score permet d'évaluer la probabilité d'une relation causale, il ne permet pas d'identifier les patients à haut risque de récurrence qui bénéficient le plus d'une fermeture du FOP.

Le seuil identifié comme cliniquement significatif dans une étude observationnelle est de 7 sur 10 points. (12)

#### **Préconisations de la fermeture du FOP et les antithrombotiques:**

La société neuro vasculaire et la société française de cardiologie préconisent de proposer la fermeture du FOP aux patients répondant à tous les critères suivants :

1. Age moins de 60 ans
2. Infarctus cérébral récent (datant de moins de 6 mois)
3. FOP associé à un ASIA (> 10 mm) ou FOP avec un shunt important (> 20 microbulles) ou FOP large (≥ 2 mm)
4. Lien de causalité très probable entre le FOP et l'infarctus cérébral après un bilan étiologique approprié.

D'autres situations doivent être discutées au cas par cas, Il s'agit principalement des patients ayant un plusieurs des caractéristiques suivantes :

1. Age > 60 ans
2. Accident ischémique transitoire
3. Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois
4. Séquelle à l'imagerie cérébrale d'un infarctus asymptomatique
5. Infarctus sévère (Rankin  $\geq$  3)
6. Autre cause associée d'infarctus cérébral
7. FOP  $\leq$  20 microbulles
8. Patient nécessitant un traitement anticoagulant au long cours pour une autre raison
9. Femme enceinte.

#### **Place des anticoagulants:**

Les anticoagulants oraux (AVK) semblent plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients ayant un FOP.

Un traitement anticoagulant est préconisé en cas de maladie thromboembolique veineuse concomitante.

Un traitement au long cours peut être envisagé en cas de contre-indication à, ou de refus par le patient d'une fermeture du FOP.

Un traitement anticoagulant oral peut aussi être envisagé en prévention des récurrences précoces en attente d'une fermeture du FOP à haut risque (FOP+ ASIA).

#### **Place des antiplaquettaires:**

Un traitement antiplaquettaire est préconisé:

1. après la fermeture du FOP sous forme d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine (75mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pendant 3 mois, puis d'une monothérapie au long cours par l'un de ces médicaments. La durée de ce traitement n'est pas connue. Dans l'attente d'autres données, nous préconisons une durée d'au moins 5 ans.
2. en l'absence d'indication à une fermeture du FOP ou à un traitement anticoagulant.

#### **Conclusion:-**

Les données récentes confirment que la fermeture percutanée du FOP est supérieure au traitement médicamenteux dans la prévention du risque de récurrence d'AVC chez les patients à haut risque.

Pas de réponse dans les études si AIT, AVC ancien, âge supérieur à 60 ans, ou autre(s) cause(s) associée(s) d'AVC.

La fermeture du FOP repose sur une concertation pluridisciplinaire entre cardiologue, neurologue, échographiste et interventionnel.

La durée du traitement antithrombotique n'est pas connue, d'autres études doivent la préciser.

#### **Conflit d'intérêts:**

Aucun

#### **Références:-**

1. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol 2018;71:1035-43
2. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368:1083-91
3. Stroke 1993;24:1665-73.L.Cabanes et col( cochin)
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. 2012;366:991-999
5. 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. 2013;368:1083-1091

6. 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.* 2013;368:1092-1100
7. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; for the RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–1032
8. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjostrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L; for the Gore REDUCE Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–1042.
9. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011-102
10. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am CollCardiol.* 2018;71:2335-2342
11. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL; on behalf of the CLOSE Investigators. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008356. DOI: 10.1161/JAHA.117.008356.
12. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619-25
13. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, et al. The utility of the RoPE score in cryptogenic stroke patients  $\leq$  50 years in predicting a stroke-related patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2016;11:NP7- 8.