



Cardio+

Du cœur aux artères

## Interview

### Fermeture du FOP dans les AVC cryptogéniques : la fin du suspense ?

Céline Guidoux (Neurologie, hôpital Bichat) et Johanne Silvain (Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière)

Trois essais randomisés (RESPECT, CLOSURE 1 et PC-Trial) avaient évalué la fermeture de FOP par rapport à un traitement conventionnel non interventionnel dans les AVC cryptogéniques. Aucune aucune d'entre elles n'avait individuellement montré une supériorité de la fermeture de FOP sur le critère principal par rapport au traitement conventionnel et bien que les résultats des 3 études étaient en faveur de la fermeture, elles n'étaient pas suffisantes pour faire l'unanimité... Depuis les résultats de 3 études viennent de paraître et vont changer nos pratiques...

**Cardio+ : Quels sont les résultats récents concernant la fermeture du FOP dans l'AVC cryptogénique?**

**Johanne Silvain :** En 2017, trois résultats d'études randomisées multicentriques ont été publiés sur la fermeture d'un FOP après un AVC cryptogénique et, contrairement aux 3 études précédentes sur la question, où la sélection des patients n'était pas idéale et qui manquaient de puissance avec un suivi trop court, cette fois-ci ces nouveaux résultats vont clairement modifier nos pratiques cliniques.

Dans CLOSE, étude française, Jean-Louis Mas a corrigé dans le *design* de l'étude tous les éléments qui ont fait défaut dans les précédentes études. Les critères d'exclusion étaient stricts. Plus de 660 patients avec un infarctus cérébral cryptogénique après un bilan étiologique complet (notamment, non lacunaire, sans extra sténose ou intracrânienne  $\geq 30\%$  ou athérome significatif de la crosse cardiopathie emboligène) avec FOP isolé à grand shunt ou FOP + ASIA (anévrisme du septum inter-auriculaire) ont été randomisés dans trois groupes afin de comparer la fermeture du FOP suivi d'un traitement par antiagrégants pla-

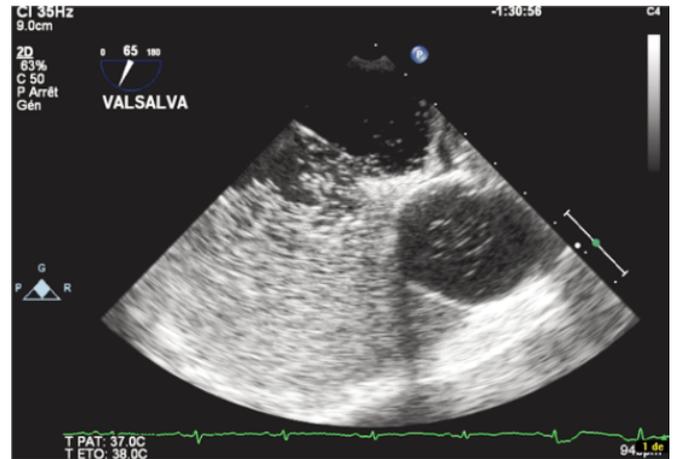


Figure 1 - Shunt lors d'une épreuve de contraste après Valsalva (ETO)

quettaires au traitement antiagrégant plaquettaire seul, et de comparer un groupe traité par anticoagulant seul (AVK majoritairement) au groupe antiagrégant seul.

Tous les patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP ont reçu une bithérapie antiplaquettaire (aspirine+ clopidogrel) pendant 3 mois, puis une monothérapie antiplaquettaire pour le reste de l'étude.

Les résultats de cette étude montrent une diminution très significative des récurrences d'AVC après fermeture du FOP, en comparaison au traitement antiagrégant seul (97 % de réduction relative,  $p < 0,001$ ) sur une période de suivi moyenne de 5,3 ans. Le traitement anticoagulant n'a pas démontré de supériorité par rapport au traitement antiagrégant seul.

Dans l'étude danoise, REDUCE, les patients étaient randomisés dans 2 groupes (fermeture de FOP associé à un traitement antiagrégant plaquettaire ou un traitement antiagrégant plaquettaire [aspirine seule ou aspirine + dipyridamole ou clopidogrel]).

### MESSAGES CLÉS

- Les résultats des trois études, dans l'AVC cryptogénique, parues en 2017 vont tous dans le même sens en montrant que la fermeture d'un foramen ovale perméable diminue le risque de récurrence de l'AVC.
- Avant d'envisager une fermeture d'un FOP, le bilan étiologique de l'AVC doit être complet afin de chercher les autres étiologies possibles de l'AVC.
- Seuls les FOP associés à un anévrisme du septum inter-auriculaire ou à shunt inter-auriculaire droit-gauche large sont éligibles à cette technique.
- Après le procédé, le suivi consiste en une ETT avec épreuve de contraste systématique à 24h00, puis à 3 mois.
- Après fermeture d'un FOP pour AVC cryptogénique, tous les patients ont une bithérapie antiplaquettaire pendant trois mois, suivie d'une monothérapie antiplaquettaire au long cours.



Après 3,2 ans de suivi moyen, l'effet préventif de la fermeture du FOP était supérieur à celui du traitement antiplaquettaire (77 % de réduction relative,  $p = 0,002$ ).

Enfin, la prolongation du suivi de l'étude **RESPECT** à 5,9 ans, qui avait randomisé 980 patients entre fermeture du FOP + aspirine pendant au moins 5 mois vs traitement médical seul par antiagrégant ou anticoagulant, a pu finalement démontré une réduction relative significative de 45 % des AVC ( $p = 0,046$ ), alors que les premiers résultats de 2013 étaient négatifs par manque de puissance.

Au total, les résultats de ces trois études vont dans le même sens en montrant que la fermeture du foramen ovale perméable diminue le risque de récurrence d'AVC, et valident donc son indication.

Toutefois, certains effets indésirables sont à prendre en considération. Il a été observé une augmentation du risque de fibrillation auriculaire dans le mois suivant la fermeture du FOP, dans les trois études. Il semble qu'il n'y ait pas de récurrence de FA après cet épisode. Quant aux effets secondaires graves, il n'y avait de différence statistiquement significative entre les groupes des différentes études.

### Cardio+ : Ces résultats vont-ils avoir un impact sur les indications en neurologie ?

**Céline Guidoux** : Les résultats de ces études ont en effet modifié nos pratiques. Cependant, il est indispensable de noter que le diagnostic d'AVC doit avoir été confirmé par l'imagerie cérébrale et qu'un bilan étiologique exhaustif de l'AVC soit réalisé. En effet, il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une dissection artérielle ou d'un athérome significatif des troncs supra-aortiques et il faut également réaliser un bilan cardiologique à la recherche de troubles du rythme.

Après identification d'un FOP ± ASIA lors du bilan étiologique de l'AVC, nous vérifions avec nos collègues cardiologues que les critères échographiques correspondant bien à ceux des études, à savoir FOP associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire ou à shunt inter-auriculaire droit-gauche large.

Le cardiologue aura également comme objectif d'expliquer la procédure au patient et son rôle de prévention.

### Cardio+ : Quel sont les aspects pratiques et les risques de l'intervention. Quid du suivi au long cours ?

**Johanne Silvain** : Le geste se fait sous anesthésie générale (AG) de courte durée, par voie fémorale. La durée de l'intervention est brève (15-20 minutes), excepté lorsque l'anatomie est complexe, et le taux de succès dépasse les 95 %. Il est également possible d'effectuer ce geste sous anesthésie locale combinée à une imagerie intravasculaire ou à une mini ETO, mais le confort pour le



Figure 2 - ASIA associé à un FOP

patient semble moins bon et il est donc préférable de ne la réserver qu'aux patients à risque sous AG.

Parmi les risques de la procédure, on note les hématomes et hémorragies au point de ponction (les plus fréquentes), de rares tamponnades ou d'AVC perprocédure qui est de l'ordre de 0,5% ainsi que le risque théorique d'embolisation qui est exceptionnel. Enfin le risque de FA post-procédure (5 %) dans les trois premiers mois est à noter et à surveiller. En cas de communication inter-auriculaire associée, il sera nécessaire de mettre en place une prothèse transseptale de plus grosse taille.

Quant au suivi, les cardiologues préconisent une ETT avec épreuve de contraste systématique à 24h00 puis à 3 mois. Certains font également un contrôle à 1 an.

### Cardio+ : Quel traitement médicamenteux le neurologue instaure-t-il après une fermeture de FOP ?

**Céline Guidoux** : Les recommandations concernant la prévention secondaire des AVC cryptogéniques préconisent un traitement par antiagrégant plaquettaire, qu'il y ait fermeture de FOP ou non. Dans les études dont nous avons fait référence, tous les patients avaient une bithérapie antiplaquettaire pendant trois mois après la fermeture du FOP, suivie d'une monothérapie antiplaquettaire au long cours. Il n'y a pas de donnée actuelle sur la durée de ce traitement et les études ont été validées avec l'aspirine.

### Pour en savoir plus

Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. for the RESPECT Investigators. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092-100

Furlan AJ, Reisman M, J Massaro et al. for the CLOSURE I Investigators. *N Engl J Med* 2012; 366:991-99

Meier B, Kalesan B, Mattle HPN et al. for the PC-trial investigators. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083-91

Mas JL, Derumeaux G, Guillon et al. for the CLOSE investigators. *N Engl J Med* 2017; 377:1011-21

Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al. for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377:1033-42

Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al. for the RESPECT Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377:1022-32