

Revue générale

Fermeture du foramen ovale perméable et infarctus cérébral : actualités

RÉSUMÉ : La fermeture du foramen ovale perméable (FOP) par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire au long cours réduit d'environ 60 %, par rapport à un traitement antithrombotique seul, le risque de récurrence chez les patients âgés de 60 ans ou moins ayant un infarctus cérébral vraisemblablement attribuable à un FOP. Les patients ayant un FOP associé à un anévrisme du septum auriculaire (ASIA) et ceux ayant un FOP isolé avec *shunt* important semblent constituer un sous-groupe de patients bénéficiant le plus de la fermeture du FOP. Les anticoagulants oraux paraissent plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP.

D'autres études sont nécessaires, notamment pour définir précisément les patients qui bénéficient le plus, peu ou pas du tout de la fermeture du FOP, évaluer le bénéfice de la fermeture chez les patients non inclus dans les essais thérapeutiques (notamment les patients âgés de plus de 60 ans ou ceux ayant une cause alternative d'infarctus cérébral), évaluer le pronostic à long terme des fibrillations atriales (FA) induites par la fermeture du FOP, préciser la durée optimale du traitement antiplaquettaire après fermeture et évaluer le rôle des anticoagulants oraux comparativement à la fermeture du FOP.



J.-L. MAS

Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire,
Hôpital Sainte-Anne, Inserm 894,
Université Paris Descartes, PARIS.

Le foramen ovale perméable (FOP) est un vestige de la circulation fœtale qui est présent chez environ 25 % des personnes et maintient une communication entre les oreillettes. À partir des années 1980, grâce au développement de l'échocardiographie de contraste, plusieurs études ont montré que la présence d'un FOP était significativement plus élevée chez les patients ayant un infarctus cérébral sans autre cause identifiée que chez des témoins ou des patients ayant un infarctus cérébral de cause connue, en particulier chez les patients âgés de moins de 55 ans [1].

Ces études ont suggéré que le FOP pourrait rendre compte d'une proportion importante des infarctus sans cause identifiée (dits "cryptogéniques") qui représentent environ 30 à 40 % de l'ensemble des infarctus cérébraux avant 60 ans et que la fermeture du FOP pourrait dimi-

nuer les récurrences d'infarctus cérébral. Six essais randomisés (**tableau 1**) [2-8] ont testé cette dernière hypothèse.

Six essais randomisés ont comparé la fermeture du FOP par voie endovasculaire au traitement antithrombotique

Cinq essais ont porté sur des patients âgés de 60 ans ou moins (âge moyen d'environ 45 ans) [2-7]. Dans un essai arrêté avant son terme prévu après inclusion de 120 patients, la limite supérieure d'âge était de 80 ans, mais près des 3/4 des patients inclus avaient moins de 60 ans (âge moyen de 51,8 ans) [8]. L'événement qualifiant était un infarctus cérébral sans autre cause identifiée qu'un FOP, survenu dans les 6 mois (9 mois dans une étude) précédant l'inclusion. Seule une étude a aussi inclus des patients ayant

Revue générale

Étude	N	Âge (année) moyenne	Caractéristiques du FOP	Comparaison	Suivi (années)	AVC récidivant (n) Hazard ratio (IC 95 %), p
CLOSURE-1 (2012) [2]	909	18-60 46,0	Tout type	Fermeture du FOP ¹ vs tt antithrombotique ²	2	12 vs 13 0,90 (0,41-1,98), p = 0,79
PC trial (2013) [3]	414	< 60 44,5	Tout type	Fermeture du FOP ¹ vs tt antithrombotique ²	4,1	1 vs 5 0,20 (0,02-1,72), p = 0,14
RESPECT (2013, 2017) [4, 7]	980	18-60 45,9	Tout type	Fermeture du FOP ¹ vs tt antithrombotique ²	2,1/5,9	9 vs 16 0,49 (0,22-1,11), p = 0,08 18 vs 28 0,55 (0,31-0,999), p = 0,046
CLOSE (2017) [5]	663	16-60 43,4	FOP + ASIA (> 10 mm) ou FOP avec <i>shunt</i> important (> 30 mb)	Fermeture du FOP ¹ vs tt antiplaquettaire ³	5,3	0 vs 14 0,03 (0,00-0,26), p < 0,001
REDUCE (2017) [6]	664	18- < 60 45,2	Tout type	Fermeture du FOP ¹ vs tt antiplaquettaire ³	3,2	6 vs 12 0,23 (0,09-0,62), p = 0,002
DEFENSE-PFO (2018) [8]	120	18-80 51,8	FOP + ASA ou FOP ≥ 2 mm	Fermeture du FOP ¹ vs tt antithrombotique ²	2,8	0 vs 6 log-rank, p = 0,013

1. Les traitements antithrombotiques suivants étaient recommandés chez les patients traités par fermeture du FOP :
 – CLOSURE-1 : clopidogrel (75 mg) pendant 6 mois et aspirine (81-325 mg) pendant 2 ans ;
 – PC trial : aspirine (100-325 mg) pendant au moins 5 à 6 mois et ticlopidine (250-500 mg) ou clopidogrel (75-100 mg) pendant 1 à 6 mois ;
 – RESPECT : clopidogrel pendant 1 mois et aspirine pendant 6 mois, puis un antiplaquettaire à la discrétion du site investigateur ;
 – CLOSE : clopidogrel et aspirine pendant 3 mois, puis traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude ;
 – REDUCE : clopidogrel 300 mg avant ou après l'intervention, puis clopidogrel 75 mg pendant 3 jours, puis traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude ;
 – DEFENSE-PFO : clopidogrel et aspirine pendant au moins 6 mois, l'investigateur pouvant choisir de continuer avec une monothérapie antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant.

2. Les patients randomisés dans le groupe médical ont reçu un traitement antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant suivant le choix du médecin en charge du patient jusqu'à la fin de l'étude.

3. Les patients randomisés dans le groupe antiplaquettaire ont reçu un traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude.

Tableau 1 : Essais cliniques randomisés comparant la fermeture de FOP par voie endovasculaire à un traitement antithrombotique chez des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP comme seule cause identifiée. Tt : traitement.

un accident ischémique transitoire [2]. Dans 4 essais [2-4, 6, 7] tous les types de FOP, quelle que soit l'importance du *shunt*, étaient éligibles, alors que dans 2 essais [5, 8] seuls les patients ayant un FOP associé à un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) ou un FOP avec *shunt* important (ou ouverture importante du foramen) pouvaient être inclus. Dans 2 essais [5, 6], la fermeture du FOP suivie d'un traitement antiplaquettaire a été comparée au seul traitement antiplaquettaire alors que dans les 4 autres essais [2-4, 7, 8], les patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) de durée variable ont été comparés à un groupe de patients ayant reçu des anticoagulants oraux ou des antiplaquettaires en fonction des préférences du médecin qui les prenait en charge.

La fermeture du FOP par voie endovasculaire est supérieure au traitement antithrombotique

Alors que les 3 premiers essais randomisés, CLOSURE-1 [2], PC [3] et RESPECT [4], publiés en 2012 et 2013, n'avaient pas permis de conclure au bénéfice de la fermeture du FOP, 3 nouveaux essais, CLOSE [5], REDUCE [6] et DEFENSE-PFO [8], ainsi que la prolongation de RESPECT [7] ont montré une nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique (**tableau 1**). Les différences de résultats entre les essais pourraient en partie s'expliquer par des différences concernant la sélection des patients (importance du *shunt*, présence d'un ASIA, définition des autres causes potentielles d'infarctus cérébral conduisant à l'exclusion), la durée de suivi ou la

définition du groupe contrôle (traitement antiplaquettaire ou traitement antithrombotique).

La méta-analyse [9] de ces essais (3 560 patients) montre que la fermeture du FOP est associée à une réduction relative de 62 % (RR = 0,38 ; IC 95 % : 0,17-0,79) du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul (**fig. 1**). La réduction absolue du risque de récurrence d'AVC est seulement d'environ 1 pour 100 personnes-années, car le risque absolu de récurrence sous antithrombotiques est lui-même relativement faible (1,3 pour 100 personnes-années) [9]. Ce bénéfice relativement modeste doit cependant être mis en perspective avec une période à risque importante chez ces patients plutôt jeunes. Bien qu'il n'existe pas de données sur le très long

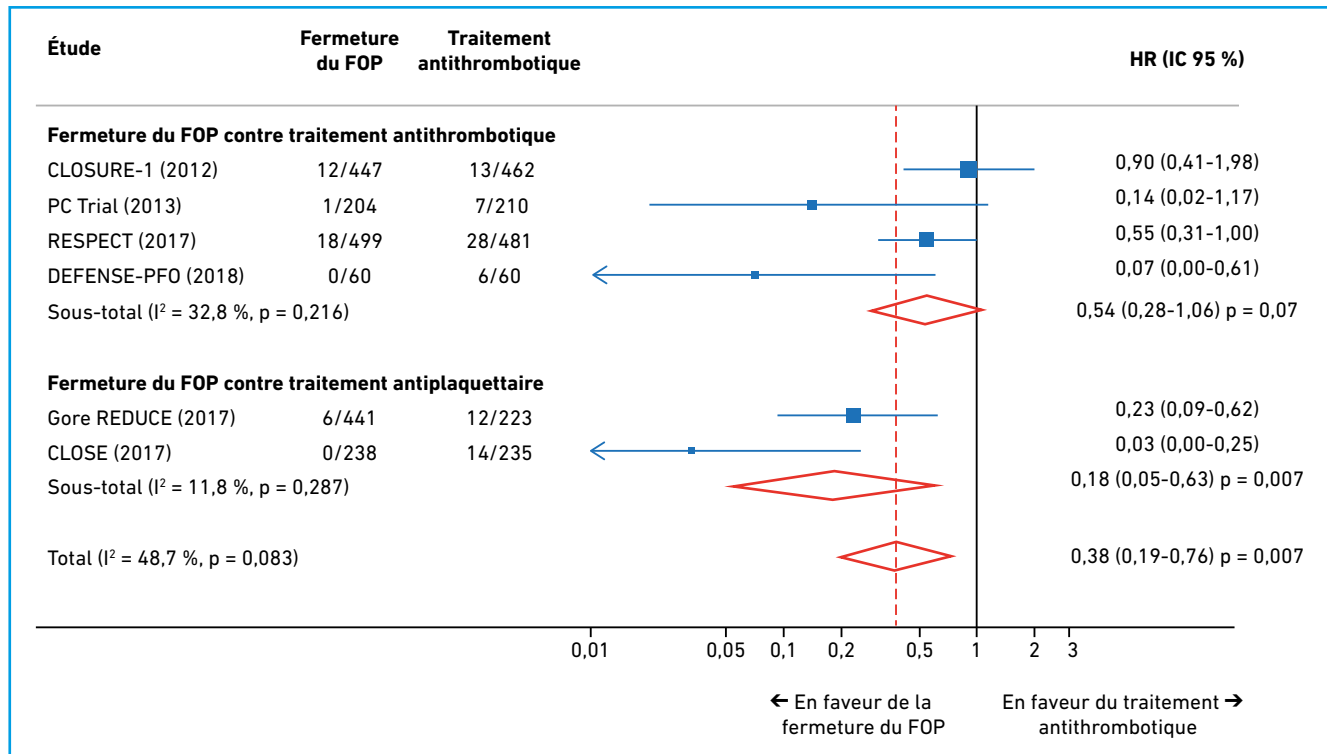


Fig. 1 : Méta-analyse des essais randomisés comparant l'effet sur le risque de récurrence d'AVC de la fermeture du foramen ovale perméable à celui du traitement antithrombotique [9].

terme, les courbes de Kaplan-Meier de CLOSE [5] et RESPECT [7], portant sur un suivi de 5 ans ou plus chez plus de 50 % des patients, ne suggèrent pas l'existence d'un déclin du risque de récurrence sous traitement antithrombotique seul avec le temps.

Des complications procédurales "majeures" ont été rapportées chez 52 patients randomisés (2,4 %) dans le groupe "fermeture du FOP". Aucune d'entre elles n'a été responsable d'un décès. Une fibrillation atriale (FA) *de novo* a été constatée chez 93 des 1 844 patients randomisés dans le groupe "fermeture du FOP" contre 17 des 1 667 patients randomisés dans le groupe "traitement antithrombotique seul" (RR = 4,33; IC 95 % : 2,37-7,89). Il s'agissait le plus souvent d'un épisode unique et transitoire de FA survenant dans le mois suivant la procédure. L'incidence globale de la FA était de 4,56 (IC 95 % : 3,58-5,63) pour 100 patients traités.

Certains de ces cas pourraient être en rapport avec une FA paroxystique méconnue avant l'infarctus cérébral qualifiant. Parmi les 93 patients ayant une FA post-fermeture, 5 (dont 3 dans l'étude CLOSURE-1) ont eu un AVC récidivant. Bien que la plupart de ces FA post-fermeture aient été transitoires, leurs déterminants et leur pronostic devront être précisés par des études complémentaires.

Ni la mortalité (13 *versus* 15 sous antithrombotiques), ni le risque d'hémorragie majeure ne différait entre les groupes. Aucun décès n'a été la conséquence d'un AVC ou d'une complication procédurale [9].

Quels patients bénéficient le plus de la fermeture du FOP ?

Le bénéfice de la fermeture du FOP n'est démontré qu'en prévention des récurrences chez les patients n'ayant pas

d'autre cause d'imputabilité forte d'infarctus cérébral. Cependant, même en l'absence d'autre cause potentielle d'infarctus cérébral, affirmer la responsabilité du FOP est difficile car ce dernier est fréquent dans la population générale et peut être découvert fortuitement chez des patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral sans autre cause identifiée. La probabilité d'une association fortuite, globalement estimée à 30 %, varie en fonction de caractéristiques individuelles. Plusieurs études ont montré que la présence d'un ASIA associé au FOP ou d'un FOP avec *shunt* important ou ouverture importante (FOP dits à "haut risque") augmente la probabilité d'une relation causale entre le FOP et l'infarctus cérébral [11, 12]. La probabilité d'une relation causale est par ailleurs d'autant plus importante que le patient est jeune, que le nombre de facteurs de risque vasculaire traditionnels (HTA, diabète, tabac, antécédents d'AVC) est faible et que l'infarctus est

Revue générale

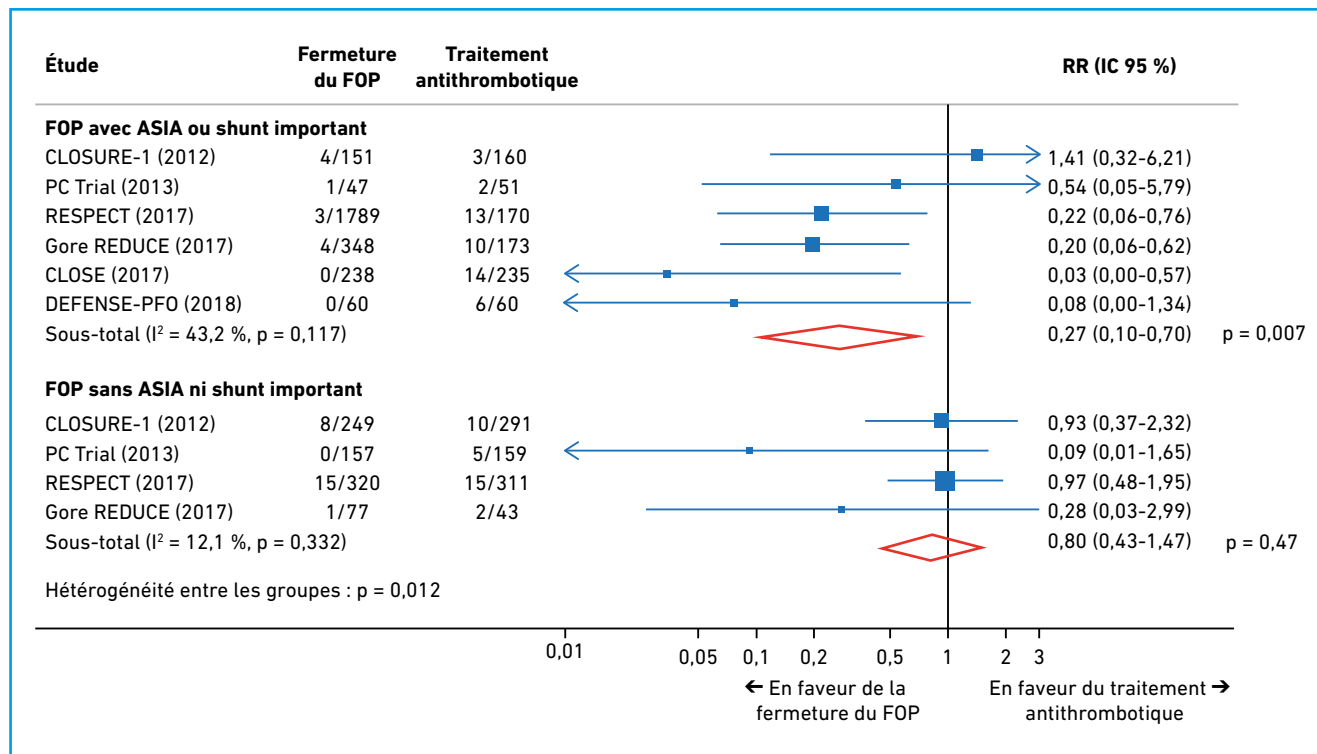


Fig. 2 : Méta-analyse des essais randomisés comparant l'effet sur le risque de récurrence d'AVC de la fermeture du foramen ovale perméable à celui du traitement anti-thrombotique chez les patients ayant ou non un FOP à haut risque (FOP + ASIA ou FOP avec *shunt* important) [9].

Les sous-groupes à haut risque ont été définis de la façon suivante :

- CLOSURE-1, PC trial et RESPECT : présence d'un ASIA, quelle que soit l'importance du *shunt* ;
- CLOSE et DEFENSE-PFO : présence d'un ASIA ou d'un FOP large (c.-à-d., tous les patients) ;
- Gore REDUCE : *shunt* modéré ou important (la présence d'un ASIA n'a pas été enregistrée chez les patients randomisés dans le groupe contrôle).

de siège cortical. Le score RoPE permet de résumer ces caractéristiques [13]. Un autre déterminant important du bénéfice thérapeutique est l'importance du risque de récurrence d'infarctus cérébral. Parmi les caractéristiques du FOP, seule la présence d'un ASIA associé au FOP a été corrélée à un risque plus élevé de récurrence. Le risque de récurrence ne semble pas être modifié par l'importance du *shunt* [14]. Le score RoPE ne permet pas d'identifier les patients à haut risque de récurrence.

La méta-analyse des essais randomisés montre que l'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrence d'infarctus cérébral est plus important chez les patients ayant un FOP associé à un ASIA ou un FOP isolé avec *shunt* important qu'en l'absence de ces caractéristiques (fig. 2) [9]. On peut aussi noter qu'aucune

récurrence n'est survenue après fermeture dans les essais CLOSE [5] et DEFENSE-PFO [8], dans lesquels seuls des patients ayant un FOP avec ASIA ou un FOP avec *shunt* important ont été inclus, contrairement aux autres essais qui ont inclus des patients ayant tous types de FOP, dans lesquels le taux de récurrence après fermeture restait non négligeable.

Parmi les patients ayant un FOP à haut risque, ceux ayant un FOP et un ASIA pourraient tirer un bénéfice plus important de la fermeture, en raison d'un risque absolu de récurrence plus élevé que ceux ayant un FOP avec *shunt* important (sans ASIA). Ainsi, dans l'étude CLOSE [4] les patients ayant un FOP et un ASIA avaient sous antiplaquetaires un risque de récurrence d'infarctus cérébral 4 fois plus élevé que ceux ayant un FOP isolé avec *shunt* important. L'étude

DEFENSE-PFO [8] va aussi dans ce sens puisque sur les 5 récurrences d'AVC dans le groupe contrôle, 4 sont survenues chez des patients ayant un FOP et un ASIA.

Quelle est la place des anticoagulants oraux ?

L'étude CLOSE [5] est le seul essai dans lequel des patients ont été randomisés entre fermeture du FOP, antiplaquetaires ou anticoagulants oraux. La comparaison des anticoagulants oraux aux antiplaquetaires a porté sur un nombre plus faible de patients que celle entre fermeture du FOP et antiplaquetaires, en raison de contre-indications aux anticoagulants liées aux activités professionnelles ou sportives de cette population jeune. Les récurrences étaient moins fréquentes sous anticoagulants oraux (3/187) que

sous antiplaquettaires (7/174), mais la différence n'était pas significative (HR = 0,44; IC 95 % : 0,11-1,48; p = 0,18), possiblement par manque de puissance statistique. Une méta-analyse, incluant CLOSE et les sous-groupes de patients ayant un FOP de 2 études randomisées comparant les anticoagulants oraux aux antiplaquettaires chez des patients ayant un infarctus "cryptogénique", suggère aussi que les anticoagulants oraux sont supérieurs aux antiplaquettaires (OR = 0,48; IC 95 % : 0,24-0,96; p = 0,04) [15].

Le bénéfice des anticoagulants comparativement à la fermeture n'est pas connu. La comparaison entre fermeture du FOP et anticoagulants oraux, non prévue dans le plan d'analyse de CLOSE, n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour montrer une éventuelle différence.

Conclusion

Plusieurs essais randomisés récents ont montré que la fermeture du FOP réduit le risque de récurrence chez les patients âgés de 60 ans ou moins ayant un infarctus cérébral récent par ailleurs inexpliqué. Les patients ayant un FOP associé à un ASIA ou un FOP avec un *shunt* important (ou une ouverture importante) pourraient être les meilleurs candidats à ce traitement. Toutes les questions ne sont cependant pas résolues et d'autres études sont nécessaires pour notamment :

- identifier les patients (≤ 60 ans) qui bénéficient le plus, peu ou pas du tout de la fermeture du FOP ;
- évaluer le bénéfice de la fermeture chez les patients non inclus dans les essais thérapeutiques, notamment les patients âgés de plus de 60 ans ou ceux ayant une cause alternative d'infarctus cérébral ;
- évaluer le pronostic à long terme des FA induites par la fermeture du FOP ;

- déterminer la durée optimale du traitement antiplaquettaire après fermeture ;
- évaluer le rôle des anticoagulants oraux comparativement à la fermeture du FOP ;
- préciser le rôle de l'anévrisme du septum interauriculaire dans le mécanisme des infarctus cérébraux associés au FOP ;
- évaluer la place de la fermeture du FOP en prévention primaire des infarctus cérébraux...

Compte tenu des incertitudes persistantes, toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP doit être prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. FURLAN AJ, REISMAN M, MASSARO J *et al.* ; for the Closure I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*, 2012;366:991-999.
3. MEIER B, KALESAN B, MATTLE HP *et al.* ; for the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*, 2013;368:1083-1091.
4. CARROLL JD, SAVER JL, THALER DE *et al.* ; for the Respect Investigators. Closure of patent foramen ovale *versus* medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2013;368:1092-1100.
5. MAS JL, DERUMEAUX G, GUILLON B *et al.* for the CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1011-1021.
6. SONDERGAARD L, KASNER SE, RHODES JF *et al.* ; for the Gore REDUCE Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1033-1042.
7. SAVER JL, CARROLL JD, THALER DE *et al.* ; 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. LEE PH, SONG JK, KIM JS *et al.* Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE PFO trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2335-2342.
9. TURC G, CALVET D, GUÉRIN P *et al.* ; 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. pii: e008356.
10. SAVER JL, MATTLE HP, THALER D. Patent Foramen Ovale Closure *Versus* Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke. A Topical Review. *Stroke*, 2018;49:1541-1548.
11. 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.
12. SERENA J, SEGURA T, PEREZ-AYUSO MJ *et al.* The need to quantify right-to-left *shunt* in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke*, 1998;29:1322-1328.
13. KENT DM, RUTHAZER R, WEIMAR C *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 2013;81:619-625.
14. MAS JL, ARQUIZAN C, LAMY C *et al.* Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001;345:1740-1746.
15. KASNER SE, SWAMINATHAN B, LAVADOS P *et al.* Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*, 2018;17:1053-1060.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.