

Fermeture du foramen ovale perméable après 60 ans: CONTRE

Pr Guillaume TURC

GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences
Hôpital Sainte-Anne
Université Paris-Cité
INSERM U1266 (IPNP)
Paris, France

Liens d'intérêt

<input type="checkbox"/>	No, nothing to disclose
<input checked="" type="checkbox"/>	Yes, please specify:

<i>Company Name</i>	<i>Honoraria/ Expenses</i>	<i>Consulting/ Advisory Board</i>	<i>Funded Research</i>	<i>Royalties/ Patent</i>	<i>Stock Options</i>	<i>Ownership/ Equity Position</i>	<i>Employee</i>	<i>Other (please specify)</i>
Guerbet	X							

Co-PI de l'étude CLOSE-2

Couleur des yeux

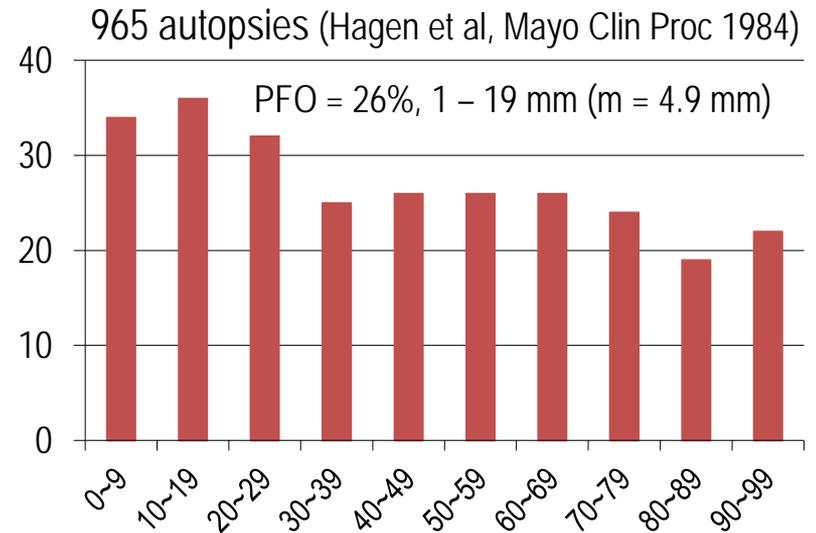
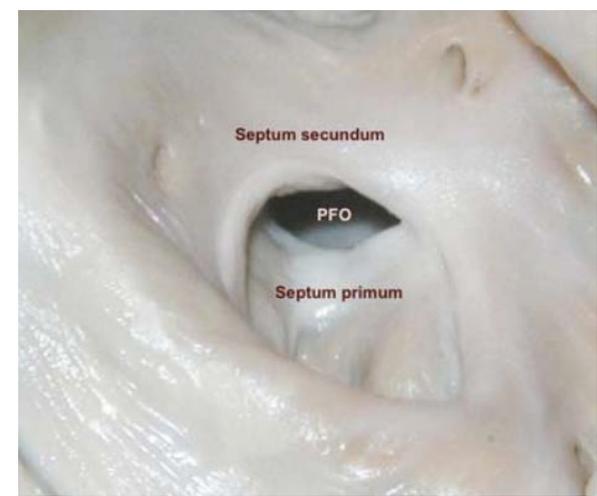
- Yeux clairs: 20% de la population mondiale
- Associés à un risqué plus élevé de mélanome et autres cancers cutanés
- Il est donc préférable de les enlever



Merci au Pr Scott Kasner

Le FOP est une structure normale

- 100% des nouveaux-nés ont un FOP
- 25% des humains ont un FOP (> 2 milliards)
- Faut-il tous les fermer?
 - Non ! Fermeture du FOP \neq vaccination
- Importance de la sélection des patients
- Pourquoi un FOP “attendrait” >60 ans pour devenir symptomatique?



FOP et infarctus cérébral: association causale ou fortuite?

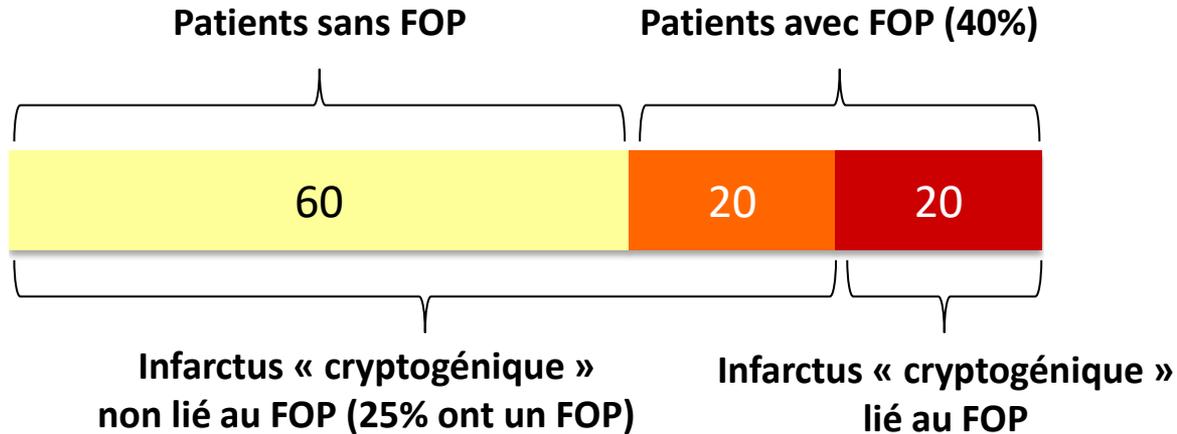
Prévalence du FOP

Infarctus "cryptogénique": ≈40%

Population générale: ≈25%

PFO Attributable Fraction =

$$1 - \left(\frac{\text{Prevalence of PFO in controls} \times [1 - \text{Prevalence of PFO in CS cases}]}{\text{Prevalence of PFO in CS cases} \times [1 - \text{Prevalence of PFO in controls}]} \right)$$



Avant de conclure à un infarctus cérébral « cryptogénique »

Nécessité d'un bilan étiologique spécialisé  Neurologue vasculaire + cardiologue

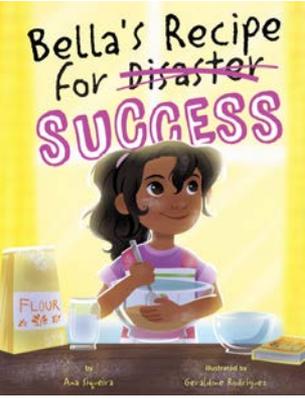
- Interrogatoire / examen neurologique
- Bilan biologique
- IRM cérébrale (maladie des petites artères cérébrales ?)
- Exploration des artères cervicales ET intracrâniennes; crosse aortique
- ETT avec épreuve de bulles
- ETO avec épreuve de bulles chez les patients <80 ans
- Moniteur cardiaque implantable

Après 60 ans: problématique

- Facteurs de risque d'embolie paradoxale augmentent avec l'âge (thrombose veineuse, immobilité, hypercoagulabilité)

- Augmentation majeure de la fréquence des causes potentielles compétitives
- Y compris à « faible risque » ou occultes:
 - Athérosclérose non sténosante
 - Cardiomyopathie atriale
 - Dysfonction VG
 - FA occulte





Infarctus cérébral (par ailleurs) cryptogénique et FOP
Quels patients vont bénéficier de la fermeture du FOP ?



Forte probabilité d'un lien causal entre AVC initial et FOP

Risque élevé de récurrence d'AVC liée au FOP

Faible risque de complications

+ Espérance de vie « suffisante »

Probabilité d'un lien causal: caractéristiques du FOP

FOP avec shunt important
FOP Large

FOP avec Anévrisme
du Septum Auriculaire
(ASIA)

Morphologic Characteristic	Symptomatic PFO (Stroke or TIA) (n = 58)	Asymptomatic PFO (n = 58)	p Value
Size (mm)	3.9 ± 1.6	2.9 ± 1.4	0.001
Large PFO (size ≥4 mm)	27 (46%)	10 (17%)	0.001
Presence of ASA	26 (45%)	12 (21%)	0.005
Degree of shunting			
Mild	30 (52%)	35 (60%)	0.34
Moderate	12 (21%)	12 (21%)	1.0
Severe	9 (16%)	3 (5%)	0.06

Goetz et al, Am J Cardiol 2009

Probabilité d'un lien causal : score RoPE

Table 4: RoPE Score Calculator

<i>Characteristic</i>	<i>Points</i>	RoPE SCORE
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Non-smoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age		
18 to 29 years	5	
30 to 39 years	4	
40 to 49 years	3	
50 to 59 years	2	
60 to 69 years	1	
≥ 70 years	0	
<i>Total Score (sum of individual points) =</i>		
<i>Maximum Score</i> (A patient less than 30 years with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, non-smoker, and cortical infarct)		10
<i>Minimum Score</i> (A patient ≥ 70 years with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

- La prévalence des facteurs de risque vasculaire augmente beaucoup avec l'âge
- Score maximal pour un patient >60 ans: 6
- La majorité d'entre eux aura un score plus bas

PFO-Associated Stroke Causal Likelihood (PASCAL) Classification System

**High-risk PFO
feature**

(large shunt and/or
atrial septal
aneurysm)

**No high-risk
feature**

**Low clinical
attribution**

RoPE 0-6

Possible

Unlikely

**High clinical
attribution**

RoPE 7-10

Probable

Possible

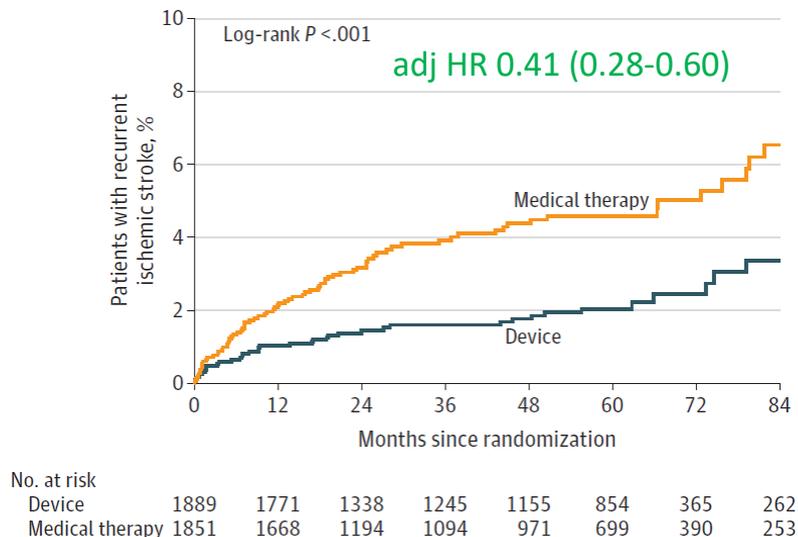
Essais randomisés: bénéfice majeur de la fermeture du FOP chez les patients avec infarctus (par ailleurs) cryptogénique

- Consortium SCOPE
- 6 essais randomisés, 3740 patients
- Suivi médian 4,75 années

Risque absolu de récurrence:
1.1% vs. 0.5% par an

NNT	
1 an	167
2 ans	83
5 ans	33

Figure 1. Kaplan-Meier Curve of Recurrent Ischemic Stroke

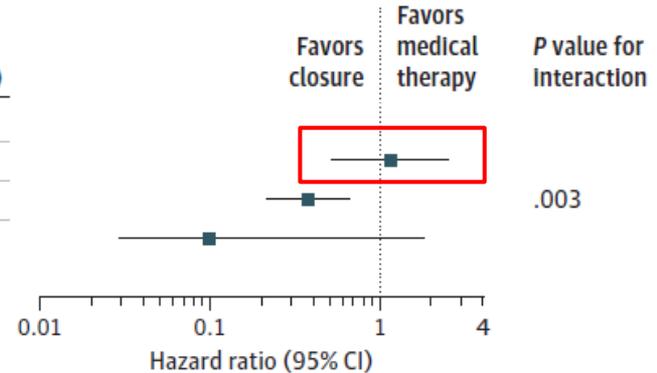


... mais pas tous.

PASCAL

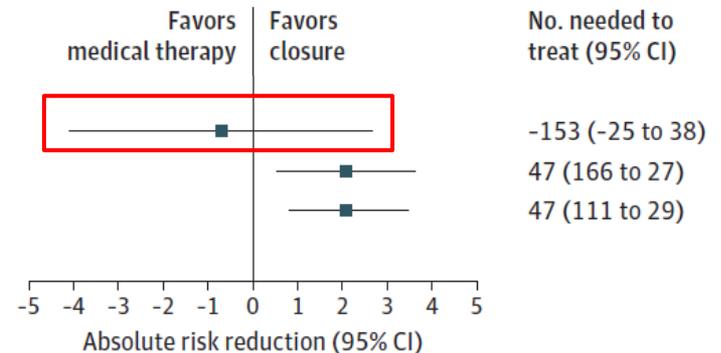
A Hazard ratios of the primary outcome of recurrent ischemic stroke

	Device, overall events/No. of patients	Medical therapy, overall events/No. of patients	Hazard ratio (95% CI)
PASCAL categories			
Unlikely	17/293	11/254	1.14 (0.53 to 2.46)
Possible	19/897	46/914	0.38 (0.22 to 0.65)
Probable	3/700	25/683	0.10 (0.03 to 0.35)



B Absolute risk reductions of the primary outcome of recurrent ischemic stroke

	Device, 2-y events/No. (%)	Medical therapy, 2-y events/No. (%)	Absolute risk reduction at 2 y (95% CI)
PASCAL categories			
Unlikely	11/293 (4.1)	8/254 (3.4)	-0.7 (-4.0 to 2.6)
Possible	13/897 (1.5)	31/914 (3.6)	2.1 (0.6 to 3.6)
Probable	2/700 (0.3)	16/683 (2.5)	2.1 (0.9 to 3.4)



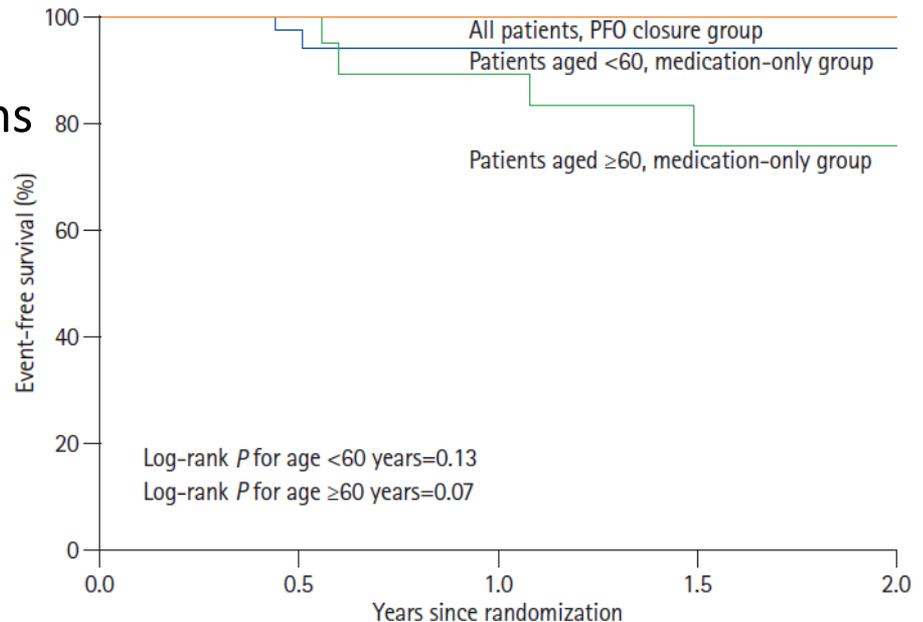
Essais randomisés: quid des patients plus âgés ?

- <1% des patients randomisés avaient >60 ans (n=34)
- Analyse de sous-groupe de DEFENSE-PFO
- FOP large ou ASIA
- 34 patients (28%) ages de 60 à 80 ans
 - Fermeture du FOP : n=13
 - Traitement médical: n=21
 - RoPE score moyen: 4.5

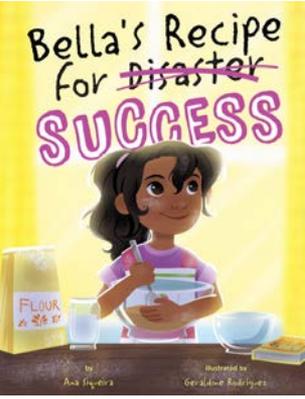
Critère de jugement: infarctus cerebral ou AIT

0% vs. 24.6% à 2 ans (0/13 vs. 4/21, p=0.07)

HR 7.36 (0.28–195.81)



Kwon et al, J Stroke 2021



Infarctus cérébral (par ailleurs) cryptogénique et FOP
Quels patients vont bénéficier de la fermeture du FOP ?



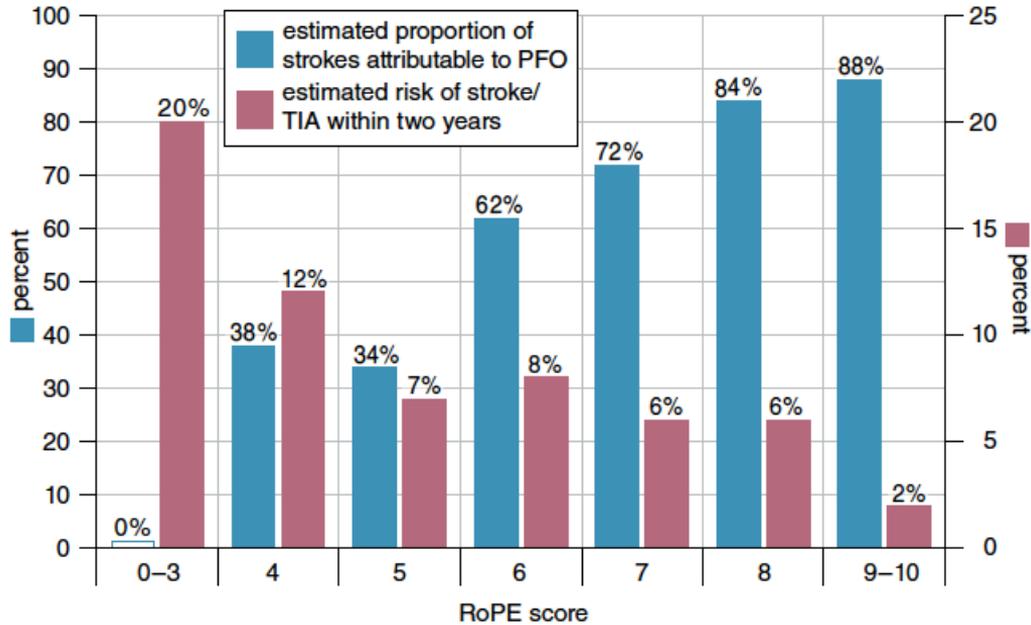
Forte probabilité d'un lien causal entre AVC initial et FOP

Risque élevé de récurrence d'AVC liée au FOP

Faible risque de complications

+ Espérance de vie « suffisante »

Score RoPE



Augmentation du score RoPE
→ Augmentation de la probabilité d'un lien causal avec le FOP
→ Diminution de la probabilité de récurrence

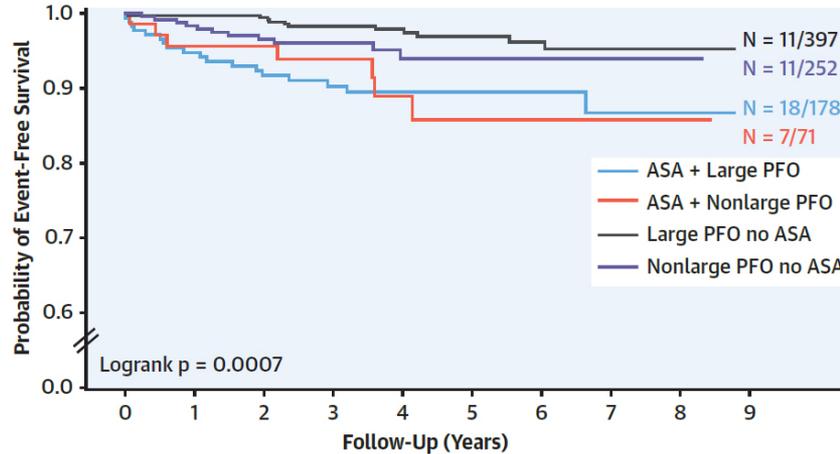
Les patients plus âgés ont un risque plus élevé de récurrence
...NON liée au FOP

When cryptogenic stroke patients with PFO are stratified by their RoPE score, an inverse relation between two trends emerges clearly: The higher a patient's RoPE score, the more likely it is that the stroke is attributable to the PFO. This likelihood follows directly from the PFO prevalence found in cryptogenic stroke patients within that stratum, according to Bayes's theorem. A higher RoPE score, however, also corresponds with a much lower risk of recurrent stroke or TIA.

Risque de récurrence sous traitement médical

Analyse sur données individuelles (4 études, 898 patients)

N=82 patients ≥60 ans



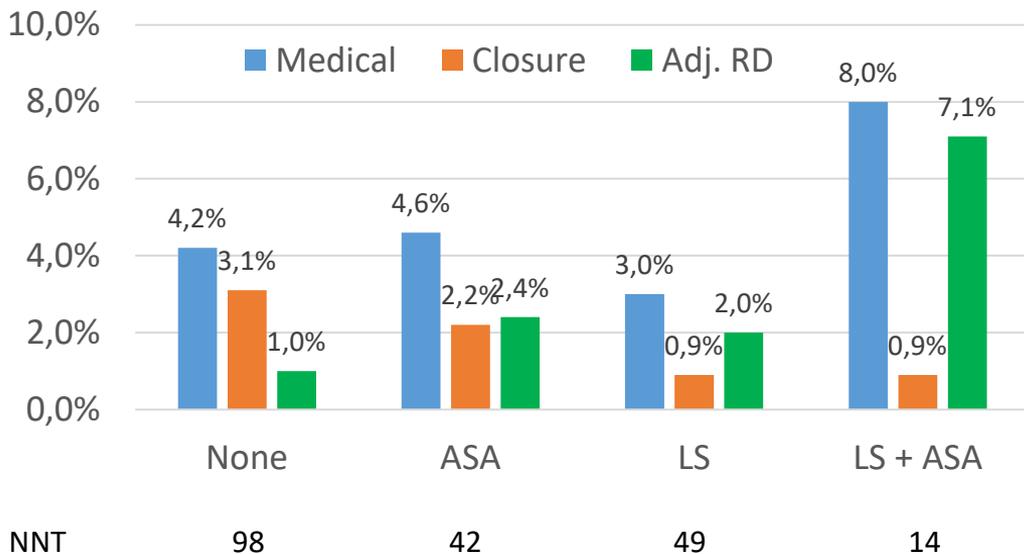
Mixed-effects Cox regression

	HR ajusté (IC 95%)	P
ASIA (≥10 mm)	3,27 (1,82-5,86)	<0,0001
Shunt large (≥ 20 bulles)	1,43 (0,50-4,03)*	0,50
Age, par pas de 10 ans	1,29 (0,99-1,69)	0,07
HTA	2,27 (1,16-4,46)	0,02
Anticoagulation (vs. antiplaquettaire)	0,17 (0,06-0,48)	0,0008

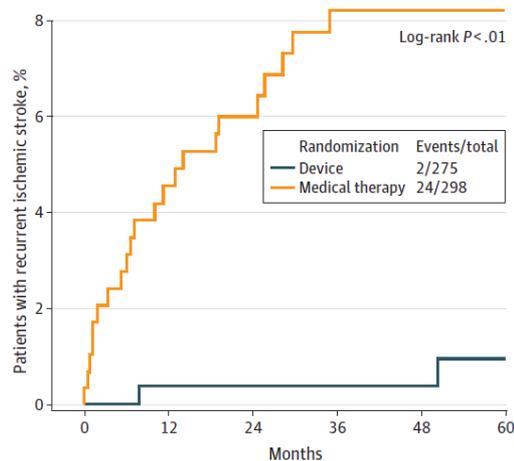
- FOP + ASA: récurrence d'infarctus cérébral : 2,5%/an

Anatomie détaillée du FOP et bénéfice de la fermeture

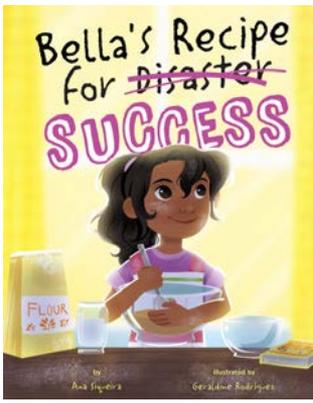
Collaboration SCOPE: Récidive d'AVC à 5 ans



D Large shunt with ASA



Factor	No. (imputed)	HR (95% CI)	
		Unadjusted	Adjusted ^a
Small shunt without ASA	1501	0.74 (0.45 to 1.22)	0.68 (0.41 to 1.13)
Small shunt with ASA	622	0.33 (0.16 to 0.71)	0.36 (0.17 to 0.78)
Large shunt without ASA	1012	0.32 (0.16 to 0.63)	0.27 (0.14 to 0.56)
Large shunt with ASA	605	0.14 (0.06 to 0.34)	0.15 (0.06 to 0.35)
Interaction P value	NA	.01	.02



Infarctus cérébral (par ailleurs) cryptogénique et FOP
Quels patients vont bénéficier de la fermeture du FOP ?

Forte probabilité d'un lien causal entre AVC initial et FOP

Risque élevé de récurrence d'AVC liée au FOP

Faible risque de complications

+ Espérance de vie « suffisante »

Fermeture du FOP

Complications de la procédure

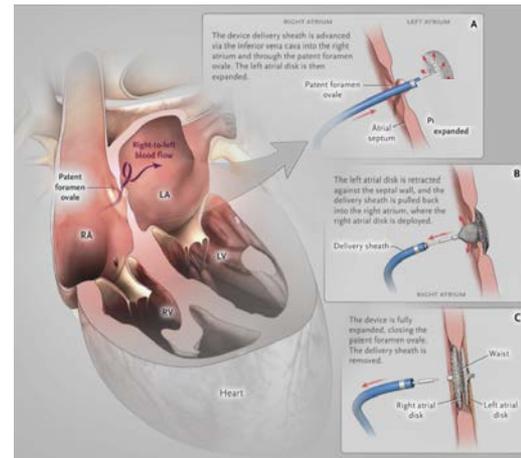
Complications péri-procédurales

- Complications au site d'accès vasculaire
- Perforation cardiaque, tamponnade
- Embolie gazeuse
- Embolisation du dispositif
- Arythmies cardiaques
- Thrombus sur dispositif
- Endocardite infectieuse
- Complications du Tt antithrombotique
- ...

Complications à moyen/long terme

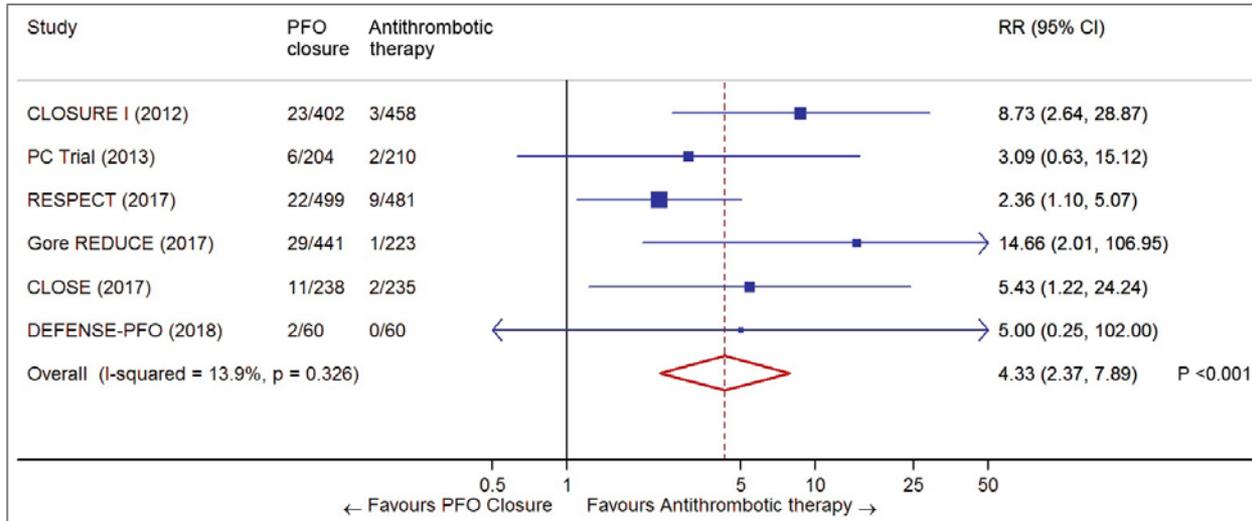
- FA
- Erosion?

CLOSURE 1	: 3.2%
PC trial	: 1.5%
RESPECT	: 4.2%
CLOSE	: 5.9%
REDUCE	: 3.9%
DEFENSE-PFO	: 3.3%



FA post-fermeture

Turc et al, JAHA 2018



1889 patients were assigned to PFO closure; 93 (4.9%) patients had new-onset AF

5 (0.26% / 5.4%) had an ischemic stroke

Sécurité de la fermeture du FOP après 60 ans

- 1271 patients consécutifs traités par fermeture de FOP pour AVC, AIT ou embolie périphérique
- 30% âgés ≥ 60 ans
- 6 centres au Canada et en Europe (2001-2020)

- Succès procédural: 99.9%
- **Complications liées à la procédure: <2%**

- Suivi médian : 3 ans (1-8)
- **New-onset atrial fibrillation: 4.5%**
 - Incidence avant 60 ans: 0.5 pour 100 personnes-années
 - **Incidence après 60 ans: 2.7 pour 100 personnes-années**

- Mortalité toutes causes chez >60 ans au cours du suivi: 1.4 pour 100 personnes-années

	Older cohort (>60 y; n=388)	Younger cohort (≤ 60 y; n=883)	P value
Successful device implantation	387 (99.9)	882 (99.9)	0.99
In-hospital complications			
Device embolization*	2 (0.5)	1 (0.1)	0.22
Device thrombosis*	0	2 (0.2)	1
Cardiac perforation	0	0	-
Tamponade	0	0	-
Atrial fibrillation/flutter*	4 (1)	9 (1)	0.98
Myocardial infarction*	1 (0.3)	1 (0.1)	0.52
DVT/pulmonary embolism*	0	1 (0.1)	0.99
Aortic dissection	0	0	-
Atrioventricular block	0	0	-
Esophageal hematoma*	0	1 (0.1)	0.99
Minor vascular complication	2 (0.5)	7 (0.8)	0.73

Verdict ?



Données administratives (Medicare)

Fermeture de FOP vs. pas de fermeture chez patients >60 ans and infarctus cerebral et sans FA

- Appariement sur score de propension (age, sexe, facteurs de risque, fragilité):
 - Fermeture de FOP/ASD après infarctus cérébral: 4 376 Patients
 - Pas de fermeture de FOP/ASD après infarctus cérébral: 1 132 Patients
 - Age moyen: 72 ans

Sécurité (30 j)	Fermeture	Contrôle	P
Mortalité	0.4%	0.7%	0.40
Fibrillation atriale	1.4%	0.6%	0.01
Evènement thromboembolique veineux	1.9%	0.4%	<0.001
Hémorragie nécessitant transfusion	<1%	<0.3%	-
Complication vasculaire au point d'accès	<1%	-	-

Récidive d'infarctus cérébral à 3 ans:
1,7% vs. 2,7% / an
HR 0,62 (0,44-0,88), p=0,007

... mais
Mortalité toutes causes à 3 ans:
HR 0,58 (0,46-0,74) !

Que retenir ?

- Un FOP est fréquemment observé chez patients >60 ans victimes d'un AVC
- Mais l'imputabilité du FOP dans la survenue de l'AVC est plus faible
 - Prévalence de causes alternatives augmente beaucoup avec l'âge
- PASCAL et les données des essais randomisés ne peuvent être appliqués fiablement aux patients >60 ans

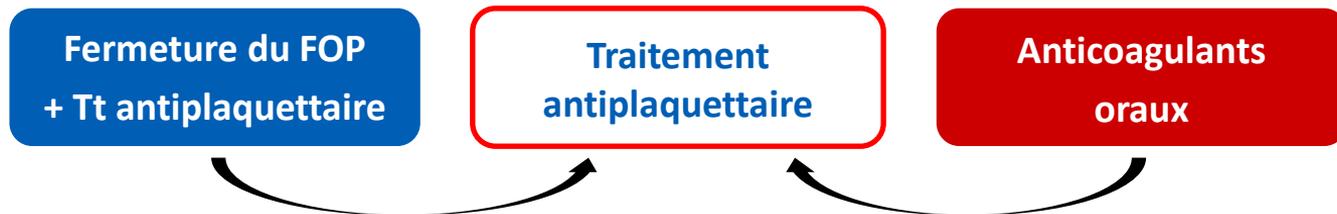
- Fermeture potentiellement utile uniquement pour prévenir récurrence liée au FOP (\neq anticoagulants), chez une minorité de patients sélectionnés (anatomie; MCI ?)
- Risque non négligeable de FA post-fermeture

- **Ne fermez pas les FOP après 60 ans**
- **... randomisez !**

**Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) par cathétérisme
cardiaque, anticoagulants oraux ou traitement antiplaquettaire
après un infarctus cérébral associé à un FOP
chez les patients de 60 à 80 ans.**

Essai contrôlé randomisé

NCT : 05387954



Merci pour votre attention



g.turc@ghu-paris.fr

jl.mas@ghu-paris.fr



Principaux critères d'éligibilité

- Age **60 à 80** ans
- Infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) prouvé en imagerie
- **FOP + ASIA** (> 10 mm) **ou FOP avec shunt large** (> 20 bulles)
- Espérance de vie d'au moins 4 ans

- Absence de cause plus probable d'AVC que le FOP après un bilan étiologique standardisé, comportant:
 - Imagerie de la crosse aortique, des vaisseaux du cou et intracrâniens
 - **ETT avec épreuve de bulles + ETO avec épreuve de bulles** (relecture par core lab avant inclusion)
 - **Recommandation de 4 semaines d'enregistrement avec moniteur cardiaque implantable** (en cas de refus, holter ECG d'au moins 72h)

- Essai académique multicentrique, randomisé, ouvert, avec évaluation aveugle des critères de jugement
- Critère de jugement principal: récurrence d'AVC
- Hypothèses:
 - récurrence d'AVC : 20% à 4 ans dans le groupe contrôle
 - HR 0,60, $\alpha=0.049$
 - $(1 - \beta) = 80\%$
- **792 patients**
- Période d'inclusion 4 ans, suivi semestriel pendant 4 à 8 ans
- Financement Ministère de la Santé (France)