



# Évaluation de la prévalence des thromboses veineuses profondes à la phase aiguë d'AVC chez les patients dont l'étiologie probable est un Foramen oval perméable (FOP).

## *Evaluation of the prevalence of deep vein thrombosis in the acute phase of stroke in patients whose probable etiology is a patent foramen ovale (PFO).*

Ouanounou G., Smadja D.

### Résumé

**Introduction :** Le foramen oval perméable (FOP) est identifié comme prévalent dans la survenue d'évènement ischémique chez le sujet jeune. La coexistence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) au moment du diagnostic du FOP est suggérée par les données de la littérature par un mécanisme d'embolie paradoxale.

**Objectif :** Notre objectif était d'évaluer la prévalence des TVP chez les patients admis à la phase aiguë de la prise en charge d'accident ischémique constitué ou transitoire dont l'origine probable était un FOP en unité neurovasculaire (UNV).

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique, incluant des patients de plus de 18 ans, admis en UNV de l'hôpital Sud Francilien (Corbeil Essonne, 91), à la phase aiguë, pour un accident vasculaire cérébral ischémique cryptogénique correspondant à la définition de l'ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), sur une période de 9 mois, entre janvier et septembre 2022.

Les patients ont eu par un médecin vasculaire expérimenté une échographie-Doppler transcrânienne avec un test aux bulles pour diagnostiquer un Shunt Droit Gauche suivi d'une échographie-Doppler des membres inférieurs (EDVMI) en cas de test aux bulles positif.

**Résultats :** La moyenne d'âge était de 51,9 ans, dont 50 % étaient des hommes. Cliniquement 85 % avaient un NIHSS faible et 15 % avaient un NIHSS modéré. L'EDVMI retrouvait 15 % de TVP et aucune TVS. Les TVP étaient toutes distales. 5 % des cas étaient bilatérales et 10 % unilatérales.

### Abstract

**Introduction:** The patent foramen oval (PFO) is identified as prevalent in the occurrence of ischemic events in young subjects. The coexistence of a deep vein thrombosis (DVT) at the time of diagnosis of the PFO is suggested by the literature through a paradoxical embolism mechanism.

**Objective:** Our objective was to evaluate the prevalence of DVT in patients admitted to the acute phase of management of constituted or transient ischaemic attack whose probable origin was a PFO in a neurovascular unit (NVU).

**Materials and methods:** This is a prospective observational monocentric study, including patients over 18 years of age, admitted to a neurovascular unit at the Hôpital Sud Francilien (Corbeil Essonne, 91), in the acute phase, for a cryptogenic ischemic stroke corresponding to the ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) definition, over a period of 9 months, between January and September 2022.

Patients had a transcranial Doppler ultrasound with bubble test to diagnose a right-left shunt followed by a Doppler ultrasound of the lower limbs in case of a positive bubble test by an experienced vascular physician.

**Results:** The average age was 51.9 years, of which 50% were male. Clinically 85% had a low NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) and 15% had a moderate NIHSS. The LLVUS (Lower Limbs Venous Ultra Sound) showed 15% DVT and no SVT. All DVTs were distal. 5% of cases were bilateral and 10% unilateral.

Le délai entre l'hospitalisation et la réalisation de l'EDVMI était en moyenne de 2,4 jours avec une médiane de 2 jours. 14 présentaient un shunt massif, 2 un shunt modéré et 4 présentaient un shunt minime.

**Conclusion:** La moyenne d'âge des patients ayant une TVP était de 62 ans. Une étude plus vaste incluant de patients âgés de plus de 60 ans et dont l'imputabilité du FOP à l'AVC serait certaine devrait pouvoir valider l'EDVMI comme examen de diagnostic étiologique.

**Mots-clés:** thrombose veineuse profonde, Foramen oval perméable (FOP), Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS).

The average time from hospitalization to LLVUS was 2.4 days, with a median of 2 days. 14 had massive Right to Left shunts, 2 had moderate shunts and 4 had minimal shunts.

**Conclusion:** The average age of patients with DVT was 62 years. A larger study including patients over 60 years of age and whose PFO is definitely attributable to stroke should be able to validate IMVT as an etiological diagnostic test.

**Keywords:** Deep vein thrombosis, patent foramen ovale (PFO), ESUS.

Liste des abréviations	
ACM:	Artère Cérébrale Moyenne
AIC:	Accident Ischémique Constitué
AIT:	Accident Ischémique Transitoire
AOMI:	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASIA:	Anévrisme du Septum Inter-Auriculaire
AVC:	Accident Vasculaire Cérébral
AVCI:	Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
CHSF:	Centre Hospitalier Sud Francilien
CRP:	Protéine C -Réactive
ECG:	Électro Cardio Gramme
EDVMI:	Échographie Doppler Veineuse des Membres Inférieurs
EDTC:	Échographie Doppler Trans-Crânien
ESUS:	Embolic Stroke of Undetermined Source
ETO:	Échocardiographie Trans-Œsophagienne
ETT:	Échocardiographie Trans-Thoracique
FOP:	Foramen Oval Perméable
FOT:	Fenêtre Osseuse Temporale
HTA:	Hypertension Artérielle
IDE:	Infirmièr(e)s Diplômé(e)s d'État
MV:	Manœuvre de Valsalva
NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
SCA:	Syndrome Coronarien Aigu
SDG:	Shunt Droit Gauche
TVP:	Thrombose Veineuse Profonde
TVS:	Thrombose Veineuse Superficielle
UNV:	Unité Neuro-Vasculaire

List of abbreviations	
MCA:	Middle cerebral artery
CIA :	Constituted Ischaemic Accident
TIA:	Transient Ischaemic Attack
OALL:	Obliterative arterial disease of the lower limbs
IASA:	Inter-Auricular Septal Aneurysm
STROKE :	Cerebral vascular accident
ICVA:	Ischemic Cerebral Vascular Accident
CHSF:	Centre Hospitalier Sud Francilien
CRP:	C-reactive protein
ECG:	Electrocardiogram
LLVUS:	Lower Limbs Venous Ultra Sound
TCUS:	Trans-Cranial Doppler Ultrasound
ESUS:	Embolic Stroke of Undetermined Source
TEEC:	Trans-Esophageal Echo-Cardiography
TTEC:	Trans-Thoracic Echo-Cardiography
PFO:	Patent Foramen Oval
TBW:	Temporal bone window
AHT:	Arterial Hypertension
NURSE:	State Registered Nurse
VM:	Valsalva Manoeuver
NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
ACS:	Acute Coronary Syndrome
RLS:	Right to Left Shunt
DVT:	Deep Vein Thrombosis
SVT:	Superficial Venous Thrombosis
NVU:	Neuro-Vascular Unit

## Introduction

Le Foramen Oval Perméable (FOP) se définit par la persistance, après la naissance, d'une communication entre les deux oreillettes. Cette communication, indispensable au cours de la vie fœtale, s'oblitère après la naissance dans la grande majorité des cas. Cependant, la persistance d'un passage au niveau du septum inter auriculaire est observée dans environ un quart de la population [1]. Contrairement aux communications inter auriculaires, il ne s'agit pas d'un orifice par manque de substance mais plutôt d'un défaut d'accolement des deux membranes, les septums primum et secundum, qui forment le septum inter auriculaire du cœur adulte.

Le FOP est identifié comme prévalent dans la survenue d'Accident Ischémique Constitué (AIC) ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT) chez les sujets jeunes [2].

En 2017, les essais randomisés RESPECT [3], CLOSE [4] et REDUCE [5] ont validé comme traitement de référence la fermeture des FOP à haut risque symptomatiques.

Devant les enjeux thérapeutiques confirmés par les essais de fermeture, il est impératif de diagnostiquer de façon performante les FOP à haut risque symptomatiques.

À ce jour, le « *gold standard* » pour l'identification de ces FOP à haut risque est l'Échographie Trans-Œsophagienne (ETO) avec épreuve de contraste.

L'Échographie Trans-Thoracique (ETT) avec épreuve de contraste (ETT bulles) est certes plus simple de réalisation, mais sa sensibilité est nettement moindre, en particulier pour le FOP de petite taille [6].

À l'inverse, il a été montré que l'Échographie Doppler Trans-Crânienne avec test aux bulles (EDTC) a une sensibilité supérieure à l'ETO pour détecter un Shunt Droit-Gauche (SDG), conséquence de la présence d'un FOP [7].

L'EDTC avec test aux bulles est réalisable au lit du patient sans délai, en Unité Neurovasculaire (UNV), par les médecins neurovasculaires eux-mêmes contrairement à l'ETT ou à l'ETO.

La physiopathologie des AIC associés à un FOP est imparfaitement connue.

Elle implique en tout état de cause la responsabilité d'un SDG à travers le FOP, qui soit permet le passage de thrombus issus du système veineux périphérique vers les artères intracérébrales (« embolies paradoxales »), soit est le siège même de la formation de thrombus migrant ensuite vers le système artériel cérébral [8].

La coexistence d'une TVP et AVCI/AIT sur un FOP est peu discutée dans la littérature.

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé ce travail afin d'évaluer la prévalence des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) chez les patients ayant un AIC dont l'origine probable est un FOP.

## Objectif de l'étude

Évaluer la prévalence des TVP chez les patients admis pour un AIC/AIT dont l'origine probable est un FOP [9].

### Objectifs secondaires

- Évaluer les caractéristiques de la TVP (symptomatique/ asymptomatique, proximale/distale).
- Évaluer la localisation de la TVP par rapport au déficit moteur.
- Évaluer s'il existe un lien entre sévérité de l'AIC/AIT et localisation de la TVP: sur le plan clinique et de l'imagerie.

## Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique.

### Population étudiée

Le critère d'inclusion était tout patient de plus de 18 ans, admis en UNV du CHSF, à la phase aiguë, pour un AIC cryptogénique correspondant à la définition de l'ESUS (*Embolic Stroke of Undetermined Source*) [10].

L'étude a été réalisée au sein de l'UNV du Centre Hospitalier Sud-Francilien (CHSF) à Corbeil-Essonnes (91), sur une période de 9 mois (janvier à septembre 2022).

### Méthodes utilisées

#### **Écho-doppler trans-crânien avec test aux bulles (EDTC avec test aux bulles)**

Les EDTC bulles étaient réalisés par le doppleriste référent de l'UNV du CHSF, à savoir un médecin vasculaire ayant l'agrément niveau II de neurosonologie du diplôme interuniversitaire de neurologie vasculaire.

De plus, tou(te)s les Infirmièr(e)s Diplômé(e)s d'État (IDE) de l'UNV ont été formé(e)s à l'injection de bulles.

Les tests étaient réalisés selon les recommandations européennes de Jausset et Zanette [11].

Nous avons utilisé l'appareil d'échographie-Doppler Phillips Affinity 70.

Les IDE préparaient une solution mixte de 9 cc de sérum physiologique (NaCl) et ICC d'air mélangée ensemble, puis injectée par voie veineuse périphérique (veine cubitale quand cela était possible).

Le matériel utilisé pour le test aux bulles était un cathéter de 18 mm, un prolongateur court, un robinet à trois voies et deux seringues de 10 cc (une pour l'air, l'autre pour le NaCl) dont le mélange était obtenu après dix aller-retour entre les deux seringues.

Caractéristiques de la population		
Âge		51,9
Sexe (pourcentage homme)		50
NIHSS	< 5 (%)	17 (85 %)
	5-10 (%)	3 (15 %)
	> 10 (%)	0

**TABLEAU 1 : Caractéristiques de la population étudiée.**

La détection des bulles se faisait après repérage à l'EDTC de l'Artère Cérébrale Moyenne (ACM) d'un côté, puis de l'autre, *via* la Fenêtre Osseuse Temporale (FOT) pendant quarante secondes après l'injection des bulles.

- Une première injection se faisait d'un côté,
- Puis une seconde injection du même côté associée à la Manœuvre de Valsalva (MV) ;
- Une troisième injection se faisait de l'autre côté sans MV.
- Et enfin une quatrième injection se faisait avec une MV.

Si l'ACM n'était pas repérable sur la FOT, la fenêtre occipitale était alors utilisée avec repérage du tronc basilaire [12]. La sonde utilisée était une trans-crânienne S.5-1 Hertz.

Après chaque injection, un décompte des bulles était réalisé : 0 bulle (pas de SDG), 1-10 bulles (SDG minime), > 10 bulles sans signe du « rideau » (SDG modéré), signe du « rideau » (SDG large).

La MV se fit après entraînement du patient à suivre la séquence suivante :

- inspiration profonde ;
- blocage de la respiration ;
- effort de poussée à glotte fermée pendant 10 secondes ;
- expiration forcée et rapide.

La bonne réalisation de la MV était contrôlée par l'identification d'une baisse de 25 % du pic systolique de vélocité de l'ACM pendant la MV.

La première injection de bulles sans MV se faisait sur ordre du doppleriste une fois que ce dernier avait repéré l'ACM (ou le tronc basilaire).

La seconde injection, quant à elle, débutait 5 secondes après le début de la MV.

#### **Écho-Doppler veineux des membres inférieurs (EDVMI)**

Nous avons utilisé l'appareil d'échographie-Doppler Phillips Affinity 70 avec une sonde à haute fréquence 5 à 8 MHz, linéaire pour l'exploration des veines profondes, musculaires et superficielles des deux membres inférieurs, ainsi qu'une sonde basse fréquence 1 à 5 MHz, convexe pour l'exploration des axes veineux ilio-caves.

Le diagnostic par écho-Doppler répond aux critères ultrasonographiques classiques de thrombose veineuse : veine incompressible, habituellement augmentée de volume, avec visualisation de matériel intraluminal, sans flux en Doppler couleur et pulsé.

Le thrombus est distal s'il se trouve en amont de la veine poplitée ou proximal lorsqu'il se trouve en aval.

Prévalence de la thrombose veineuse (n=20)	
TVP distale	3 (15 %)
TVP proximale	0
TVS	0

**TABLEAU 2 : Prévalence de la thrombose veineuse.**

Stratification du Shunt droite/gauche (n=20)	
Shunt massif	14 (70 %)
Shunt modéré	2 (10 %)
Shunt minime	4 (20 %)

**TABLEAU 3 : Stratification du Shunt droite/gauche.**

## Résultats

### Population étudiée

Nous avons colligé 20 patients dans notre étude.

La moyenne d'âge était de 51,9 ans dont 50 % étaient des hommes.

Cliniquement 85 % avaient un NIHSS faible et 15 % avaient un NIHSS modéré.

Aucun patient colligé n'a été sévère sur le NIHSS initialement (**Tableau 1**).

### Résultat des thromboses veineuses profondes et superficielles

L'EDVMI retrouvait 15 % de TVP et aucune TVS. Les TVP étaient toutes distales. 5 % des cas étaient bilatérales et 10 % unilatérales.

La TVP, quand elle était unilatérale, ne se situait pas du côté du déficit moteur (**Tableau 2**).

### Délai

Le délai entre l'hospitalisation et la réalisation de l'EDVMI était en moyenne de 2,4 jours avec une médiane de 2 jours.

### Résultats de l'EDTC avec test aux bulles

Concernant les EDTC avec test aux bulles, parmi les 20 patients éligibles : 14 présentaient un shunt massif, 2 un shunt modéré et 4 présentaient un shunt minime (**Tableau 3**).

## Discussion

### Analyse des résultats

#### Prévalence des FOP

Nos résultats sont concordants avec les dernières revues de la littérature.

- En effet, nous avons retrouvé 3 TVP soit 15 % des patients évalués sachant que la revue de la littérature d'Annaelle Zietz [8] *et al.* retrouvait entre 3,2 % et 27 % de TVP.
- Ces résultats sont hétérogènes. Il existe plusieurs explications : tout d'abord la méthodologie est très variable d'une étude à l'autre.
  - Certaines études ont inclus des AVC dont l'imputabilité du FOP n'était pas certaine, en particulier les critères de sélection du FOP à risque n'ont pas été évalués ;
  - Les délais de réalisation de l'EDVMI étaient hétérogènes également, ce qui a pu créer un biais de confusion lié à l'apparition secondaire de TVP (alitement/hémiplégie) ;
  - Les critères diagnostiques d'ESUS n'ont pas été homogènes sur toutes les études.
  - Dans notre étude la moyenne d'âge des patients ayant une TVP était de 62 ans, les autres études confirment cette corrélation entre TVP et les patients plus âgés.
  - *A contrario* la prévalence des TVP chez les patients jeunes est très faible comme en atteste l'étude de Ranoux [13] qui a retrouvé 3,2 % de TVP chez les patients âgés en moyenne de 37 ans.

#### Population de l'étude

Notre étude présente une population semblable à celle identifiée sur les différentes méta-analyses d'A. Zietz [8] avec une moyenne d'âge entre 55 et 60 ans. À noter que l'étude qui a retrouvé le plus faible nombre de TVP avait une population bien plus jeune que les autres études (37 ans).

Les AVC inclus dans la méta-analyse présentaient pour la plupart un NIHSS inférieur à 5 (AVC mineur) [14, 15, 16] ce qui est concordant avec le NIHSS moyen de nos patients (inférieur à 5). Cette donnée est concordante à la réalité des AVC liés au FOP à savoir des AVC mineurs.

#### Localisation de la TV

Dans notre étude, les patients présentaient principalement des TVP distales, nous supposons que c'est probablement la raison pour laquelle les NIHSS chez nos patients étaient faibles. Les autres études ne détaillaient que rarement la localisation de la Thrombose veineuse [17, 18]. Cette donnée est cruciale dans l'analyse du phénomène d'embolie paradoxale. En effet, seules les Thromboses veineuses à risque sont susceptibles d'entraîner un AVC *via* le mécanisme d'embolie paradoxale.

#### Délai

Le délai moyen entre l'AVC et la réalisation de l'EDVMI était de 2 jours ce qui correspond à un délai court en comparaison avec les études précédentes pour lesquelles le délai était compris entre 2 et 8 jours [14, 17, 18, 19]. Notre délai court pour la réalisation du Doppler des MI suggère que nos patients n'ont pas le temps de faire une complication du décubitus (TVP par exemple). Cette hypothèse nous mène à retenir que la TVP objectivée par Doppler des MI est plutôt une cause de l'AVC *via* le FOP qu'une conséquence de l'hémiplégie.

#### Stratification du SDC

Nous avons réalisé une stratification des SDG lors de laquelle nous avons observé plus de 70 % de SDG à haut risque.

Une seule étude dans la littérature a quantifié le SDG via le décompte des bulles en ETO [20]. Ce décompte est important afin de caractériser le FOP à savoir s'il est à risque d'AVC ou non.

#### Limites de notre étude

Notre étude comportait un échantillon limité, en effet nous avons inclus au total 20 patients.

De plus nous n'avons pas de groupe contrôle dans notre étude, ce qui différerait de certaines études qui ont pu évaluer la prévalence des TVP chez des patients AVC cryptogénique *versus* AVC avec cause retrouvée.

D'autre part nous n'avons pas pu recueillir :

- les antécédents personnels et familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse (TVP/EP, contraception, voyage récent, cancers) ;
- les facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac) et événements cardiovasculaires (AVC, SCA, AOMI) ;
- les paramètres biologiques (CRP, DDimères, bilan de thrombophilie) ;
- les traitements antithrombotiques des patients.

En effet, notre hôpital a été victime une cyber-attaque le 15 août 2022, ce qui a entravé le travail et la possibilité de colliger ces paramètres. À noter qu'à ce jour (20 septembre 2022), l'accès à ces informations n'a toujours pas été rétabli.

#### Forces de notre étude

Nous avons sélectionné des FOP à haut risque chez des patients avec AVC cryptogéniques (ESUS).

Il existait donc, une corrélation forte entre AVC et FOP, en particulier grâce à la stratification du SDG diagnostiquée grâce à l'usage de l'EDTC avec test aux bulles. Cette approche était singulière par rapport aux autres études qui pour la plupart n'ont pas classifié en FOP à haut risque.

- Le délai entre l'AVC et la réalisation de l'EDVMI était le plus court en comparaison avec les études précédentes ce qui permet d'éviter les biais de confusion liés à l'apparition de TVP secondaire (alitement/hémiplégie).
- Notre population est représentative de la population étudiée dans les FOP à haut risque à savoir un score NIHSS inférieur à 5 (AVC mineur).
- Notre étude était prospective contrairement à beaucoup d'études rétrospectives dans la littérature.
- Tous les EDTC et l'EDVMI étaient réalisées par un médecin vasculaire expérimenté.

## Propositions

Proposer une nouvelle étude incluant un plus grand nombre de patients avec un groupe contrôle (AVC avec cause retrouvée) et le comparer à un groupe mieux sélectionné avec les critères de FOP à haut risque afin d'affirmer l'imputabilité du FOP à l'AVC.

Pour ce faire, un bilan étiologique plus approfondi comprenant la réalisation d'un Holter ECG, d'une ETO et de confronter les données clinico-radiologiques au cours d'un staff cardiologique.

Notre étude ainsi que l'analyse précise de la littérature semblent montrer une prévalence élevée de TVP parmi le sous-groupe de patients âgés (plus de 60 ans).

Cette moyenne d'âge s'explique par le fait que le FOP ASIA souvent recherché *via* l'ETO n'est souvent pas exploré chez les patients plus de 60 ans.

La moyenne d'âge de la dernière méta-analyse est de 55 ans. Une nouvelle étude incluant des patients plus âgés permettrait probablement d'identifier un nombre plus important d'embolies paradoxales.

Afin de pallier cette difficulté d'accès pour les plus de 60 ans, nous proposons la réalisation d'un examen non invasif et recommandé par les sociétés savantes : l'EDTC avec test aux bulles.

## Conclusion

Dans notre étude, la prévalence de TVP chez les patients ayant présenté un AVC avec imputabilité probable au FOP est de 15 % avec une moyenne d'âge de 62 ans.

Nous pensons que l'EDVMI serait pleinement pertinent chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Une étude plus vaste incluant des patients plus âgés et bien sélectionnés sur l'imputabilité du FOP à l'AVC nous semble pertinente dans l'optique d'identifier le phénomène d'embolie paradoxale.

## Références

1. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. 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. Lechat P., Mas J.L., Lascault G., *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New Engl. J. Med.* 1988; 318: 1148-52.
3. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E., *et al.* Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke (RESPECT). *New Engl. J. Med.* 2017; 377: 1022-32.
4. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B., *et al.* Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke (CLOSE). *New Engl. J. Med.* 2017; 377: 1011-21.
5. Sondergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F., *et al.* Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke (REDUCE). *New Engl. J. Med.* 2017; 377: 1033-42.
6. Ren P., Li K., Lu X., Xie M. Diagnostic value of transthoracic echocardiography for patent foramen ovale: a meta-analysis. *Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39: 1743-50.
7. Mojadidi M.K., Roberts S.C., Winoker J.S., *et al.* Accuracy of Transcranial Doppler for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt A Bivariate Meta-Analysis of Prospective Studies. *JACC* 2014; 7: 236-50.
8. Zietz A., Sutter R., De Marchis G.M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale – A Review of the Literature. *Front. Neurol.* 2020; 11: 336.
9. Lechat P., Mas J.L., Lascault G., Loron P., Theard M., Klimczac M., *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1148-52.
10. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2017; 13: 429-38.
11. Jauss M., Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10: 490-6.
12. Del Sette M., Dinia L., Rizzi D., *et al.* Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebralbasilar recording. *Stroke* 2007; 38: 2254-6.
13. Ranoux D., Cohen A., Cabanes L., Amarenco P., Bousser M.G., Mas J.L. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31-4. [10.1161/01.STR.24.1.31](https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.31).
14. Osgood M., Budman E., Carandang R., Goddeau R.P., Henninger N. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc. Dis.* 2015; 39: 216-23. [10.1159/000376613](https://doi.org/10.1159/000376613).
15. Tanislav C., Puille M., Pabst W., Reichenberger F., Grebe M., Nedelmann M., *et al.* High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.* 2011; 42: 822-4. [10.1161/STROKEAHA.110.601575](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.601575).
16. Cramer S.C., Rordorf G., Maki J.H., Kramer L.A., Grotta J.C., Burgin W.S., *et al.* Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46-50. [10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB).
17. Cramer S.C., Maki J.H., Waitches G.M., Souza N.D., Grotta J.C., Burgin W.S., *et al.* Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J. Neuroimaging* 2003; 13(3): 218-23.
18. Liberman A.L., Daruwalla V.J., Collins J.D., Maas M.B., Botelho M.P.F., Ayache J.B., *et al.* Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.* 2014; 45: 2324-9. [10.1161/STROKEAHA.114.005539](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005539).
19. Lapergue B., Decroix J.P., Evrard S., Wang A., Bendetowicz D., Offroy M.A., *et al.* Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur. Neurol.* 2015; 74: 69-72. [10.1159/000437261](https://doi.org/10.1159/000437261).
20. Lethen H., Flachskampf F.A., Schneider R., Sliwka U., Köhn G., Noth J., *et al.* Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1066-9. [10.1016/S0002-9149\(97\)00604-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00604-8).