

Fermeture du foramen ovale perméable – des éloges aux reproches?

Robert Küchler, Beat J. Meyer

HerzGefässZentrum Länggasse Bern, Spitalzentrum Biel und Lindenhofspital Bern

Retour en arrière

Dans une publication parue dans la rubrique «Highlights 2008» de cette revue [1], la fermeture du foramen ovale perméable (FOP) était encore qualifiée de «joyau de la cardiologie interventionnelle» et de «parachute» pour la prévention des récurrences. Près de 4 années se sont écoulées depuis la publication de cet article et d'une manière générale, la cardiologie interventionnelle a laissé passer au moins 10 ans sans que la preuve du bénéfice des fermetures du FOP dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC) cryptogéniques n'ait pu être apportée. Les résultats de la première étude randomisée sont à présent disponibles.

Résultats de l'étude CLOSURE I

Dans cette étude multicentrique, 909 patients avec AVC cryptogénique ou accident ischémique transitoire (AIT) ont été randomisés pour être traités soit par fermeture du FOP (dispositif STARFlex) soit par administration de médicaments (soit aspirine, soit traitement anticoagulant oral, soit une combinaison des deux). La majorité des patients du groupe traité par fermeture du FOP ont également reçu un traitement anti-thrombotique (tab. 1 [2]). La population de l'étude était composée de patients âgés de 16 à 60 ans (moyenne: 46 ans) avec des antécédents récents d'accident cérébral, pour lequel aucune autre cause n'a pu être identifiée mis à part un FOP détecté par échocardiographie transœsophagienne. Une fermeture complète, c.-à-d. étanche sur le plan anatomique, a été obtenue chez 86,7% des patients (à ne pas confondre avec le taux de succès d'implantation du dispositif).

Tableau 1

Traitements anti-thrombotiques chez les patients de l'étude CLOSURE I.

Traitement anti-thrombotique	Fermeture du FOP* (n = 400) (%)	Contrôle* (n = 451) (%)
Aucun	3,3	8,5
Acide acétylsalicylique	71,4	55,9
Anticoagulation orale	6,3	24,6
Combinaison	18,0	9,0

* Population en intention de traiter au début de l'étude; il n'existe pas de données concernant la fréquence d'administration d'un traitement anti-thrombotique dans les deux groupes à la fin de l'étude.

Après 2 ans, le taux de récurrences d'AVC ou d'AIT était de 5,5% dans le groupe avec fermeture du FOP et de 6,8% dans le groupe contrôle, ce qui correspond à une différence absolue non significative de 1,3%. Quant au taux d'AVC (hors AIT), la différence entre les deux groupes n'était également pas significative, ce taux s'élevant à 2,9% dans le groupe avec fermeture du FOP et à 3,1% dans le groupe contrôle. Il convient de signaler que les causes de la plupart des récurrences (87% dans les deux groupes) n'étaient pas associées au FOP, mais à d'autres facteurs comme un thrombus dans l'oreille gauche, une fibrillation auriculaire, un infarctus lacunaire sous-cortical, un athérome au niveau de l'arc aortique, des migraines complexes, une vascularité ou des facteurs psychiatriques (trouble de conversion). Les deux stratégies présentaient un niveau de sécurité équivalent, mais l'incidence des hémorragies sévères était plus élevée dans le groupe avec fermeture du FOP que dans le groupe contrôle (2,1 versus 1,1%). Les fibrillations auriculaires (5,7 versus 0,7%) et les complications vasculaires (3,2 versus 0%) étaient également plus fréquentes.

Conclusions de l'étude CLOSURE I

Les résultats de la première étude randomisée ayant évalué la fermeture interventionnelle du FOP chez des patients avec AVC cryptogénique et FOP sont univoques: l'intervention n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement médicamenteux seul. Compte tenu de l'absence de preuves en faveur de la fermeture interventionnelle du FOP, les sociétés savantes de cardiologie et de neurologie n'ont pas attendu les résultats de l'étude CLOSURE I pour déconseiller l'implantation de dispositifs en vue de fermer le FOP. Les résultats de l'étude CLOSURE I n'ont fait que confirmer cette recommandation.

Longue confusion, pratique infondée et coûts inutiles

En partant de la considération que la fermeture d'un FOP est une intervention simple sur le plan technique, les «PFO-Docs» ou les «Scuba-Docs» ont suggéré aux patients et aux sujets en bonne santé que la fermeture d'un FOP pouvait réduire le risque d'AVC. En raison des indications de plus en plus larges de cette intervention, le nombre de fermetures de FOP réalisées en dehors des études cliniques a rapidement été multiplié par 100. Il

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

en a résulté un énorme retard dans le recrutement de patients pour participer à des études randomisées et une attente interminable de résultats d'études. L'incertitude des médecins praticiens et des patients a duré beaucoup trop longtemps.

Le nombre croissant de dispositifs implantés malgré l'absence de preuves et le coût de cette intervention (> CHF 10 000) se traduisent par des dépenses de santé inutiles, d'une ampleur considérable. En admettant que la fermeture du FOP apporte malgré tout un faible bénéfice, pour une réduction du risque absolu de 1,3%, le *Number-Needed-to-Treat* (NNT) serait de 77 interventions pour prévenir un AVC ou un AIT en l'espace de 2 ans. Ainsi, les coûts pour prévenir un seul événement s'élèveraient à près de 1 million de CHF, sans tenir compte des coûts supplémentaires liés aux complications. Même le système de santé publique suisse ne peut pas se permettre de tels «joyaux». Comme stipulé clairement dans l'éditorial relatif à l'étude CLOSURE I [3], en dehors des études cliniques, les coûts d'une fermeture de FOP ne devraient plus incomber aux caisses maladie. En supprimant les attraits financiers, la fermeture du FOP connaîtrait rapidement le même sort que d'autres traitements inefficaces.

Retour sur la stratification du risque en cas d'accident vasculaire cérébral cryptogénique

Chez au moins 20% des patients ayant été victimes d'un AVC, aucune cause primaire n'est retrouvée. Chez ces patients, la prévalence du FOP est deux fois plus élevée que dans la population générale (20–25%). Toutefois, à l'exception de certains cas isolés, les embolies paradoxales restent une cause hypothétique d'AVC cryptogénique:

1. Les récurrences d'AVC cryptogénique sont rares et comme le démontrent les résultats de cette étude, le FOP n'est pas la source de l'embolie dans 87% des récurrences.
2. Jusqu'à présent, il n'existe pas de facteurs cliniques ou de méthodes d'examen permettent d'identifier avec fiabilité les patients présentant un risque accru d'embolie paradoxale.
3. L'anévrisme du septum inter-auriculaire ne s'est également pas révélé être un facteur de risque dans cette étude.

Les résultats d'études disponibles indiquent que les récurrences d'AVC cryptogénique sont un événement rare, que les récurrences ne sont dans la plupart du temps pas liées au FOP et que la fermeture du FOP n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'acide acétylsalicylique ou à l'anticoagulation orale

4. La fermeture du FOP pourrait éventuellement être envisagée dans les cas pour lesquels la présence d'une embolie paradoxale ou d'une thrombose veineuse au moment de l'accident cérébral ischémique a été démontrée.

Enseignement tiré d'une autre bécotte dans l'histoire de la médecine

En guise d'entrée en matière de son excellent article sur les débats éthiques et scientifiques de l'Italie moderne, Giuseppe Remuzzi a choisi l'exemple intéressant d'un traitement qui a été poursuivi malgré l'absence de preuves [5]. Il décrit comment, le 29 mai 1861, le Comte de Cavour, qui était le premier Président du Conseil (Premier ministre) de l'Italie unie, revint fatigué et préoccupé d'une longue et turbulente session parlementaire. Il était âgé de 51 ans et jusqu'alors en bonne santé. Dans la nuit, il se réveilla avec de la fièvre, des vomissements et des douleurs abdominales de cause inconnue. Les médecins qui ont été appelés à son chevet lui ont immédiatement prescrit des saignées sans connaître le diagnostic. Après plus de sept saignées et des bains chauds contre le choc hémorragique iatrogène, le Comte, épuisé, décéda le 6 juin 1861. Des journaux médicaux de renom, tels que *The Lancet*, *British Medical Journal* et *New England Journal of Medicine*, n'ont pas tardé à publier de véhémentes protestations contre l'attachement à des méthodes thérapeutiques désuètes.

5. Finalement, dans des cas isolés, il peut y avoir une endothélialisation incomplète du dispositif de fermeture du FOP, dans quel cas un risque thrombogène persiste encore après 10 ans.
6. Le traitement anti-thrombotique doit être adapté en fonction des causes potentielles de l'AVC cryptogénique. Chez les patients avec fibrillation auriculaire et AVC, pour lesquels une anticoagulation orale n'est pas indiquée, un nouvel inhibiteur du facteur Xa administré par voie orale (apixaban) s'est avéré être plus efficace et plus sûr que l'acide acétylsalicylique dans la prévention des récurrences [4].

Conclusion

Les résultats d'études disponibles indiquent clairement que les récurrences d'AVC cryptogénique sont un événement rare se produisant dans 2–3% des cas/an, que les récurrences ne sont dans la plupart du temps pas liées au FOP et que la fermeture du FOP n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'acide acétylsalicylique ou à l'anticoagulation orale. Les autres études, comme l'étude RESPECT récemment achevée (dispositif Amplatzer, publication attendue au plus tôt pour la fin de l'année) ou l'étude REDUCE encore en cours (dispositif Helex), ne devraient guère fournir de résultats différents ayant une pertinence pratique. Dans ces études également, les taux de récurrences sont plus faibles que prévu, les nombres de patients nécessaires sur plan statistique ne sont pas atteints et même une méta-analyse de toutes les études randomisées pourra au mieux identifier un groupe à risque élevé qui pourrait éventuellement profiter d'une fermeture du FOP. *Ainsi, il n'est pas nécessaire de fermer les FOP.*

Des progrès dans le diagnostic et le traitement antithrombotique de l'AVC cryptogénique sont néanmoins souhaitables afin de permettre un traitement causal. Une première étape consiste à mieux identifier les fibrillations auriculaires. La technique sortante de fermeture du FOP a tout de même ouvert la voie à un autre développement, à savoir l'implantation percutanée de valves aortiques (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). En quelques années à peine, la TAVI, lorsqu'elle est le fruit d'une collaboration entre chirurgiens cardiaques et cardiologues interventionnelles, est devenue une véritable alternative thérapeutique chez les sujets âgés présentant une sténose aortique sévère, ce qui a été démontré dans des études d'excellente qualité [6].

Dans des cas exceptionnels, un dispositif de fermeture peut encore être implanté. Faute de preuves en sa faveur, l'intervention de fermeture du FOP doit néanmoins être délaissée d'une manière générale. Les économies alors réalisées pourraient aider à combler le trou dans les caisses de santé publique. Il va de soi, pour des raisons éthiques et financières, que les nouveaux traitements sont uniquement utilisés dans des études randomisées et qu'ils peuvent seulement faire leur entrée dans la pratique clinique de routine une fois leur efficacité validée. Le corps médical examinera d'un œil critique le recul des fermetures de FOP en se basant sur les statistiques annuelles 2012 pour la Suisse et il devra savoir interpréter toute confusion terminologique, qui conduirait à une augmentation inattendue des «fermetures de petits défauts du septum inter-auriculaire».

Résumé

Les anciennes et les nouvelles méthodes doivent s'assujettir à la critique de la raison pure. Deux exemples actuels, l'un moderne et l'autre historique, illustrent les conséquences lorsqu'un diagnostic n'est pas clair et qu'un traitement n'est pas avéré. En effet, la fermeture

du FOP n'est pas parvenue à franchir le premier obstacle, à savoir la signification statistique. Quant au deuxième obstacle à surmonter, à savoir la signification clinique, la technique en question a également trébuché. La cause des AVC cryptogéniques est rarement un FOP, ce qui a été démontré dans la première étude randomisée à ce sujet qui est discutée dans cet article: à la fois dans le groupe traité par fermeture du FOP et dans le groupe traité par médicaments, plus de 80% des récurrences n'étaient pas liées à un FOP. Il demeure des questions ouvertes concernant la stratification du risque – la situation individuelle d'un patient permet de déterminer au cas par cas si un FOP doit tout de même sporadiquement être fermé.

Correspondance:

Prof. Beat J. Meyer
Herzgefäßzentrum Länggasse
FMH Innere Medizin und Kardiologie
Fabrikstrasse 24
CH-3012 Bern
[praxis.hgz.ccv\[at\]hin.ch](mailto:praxis.hgz.ccv[at]hin.ch)

Références

- 1 Meier B. Cardiologie: Joyaux de cardiologie interventionnelle. Forum Med Suisse 2008;8:1005.
- 2 Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012;366:991.
- 3 Johnston S.C. Patent Foramen Ovale Closure - Closing the Door Except for Trials. N Engl J Med. 2012;366:1048.
- 4 Diener H-C, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11:225.
- 5 Remuzzi G. Ethical disputes still beset Italian medicine 150 years after Count Cavour's death. Lancet. 2012;379:1068-73.
- 6 Meyer Beat J (editor). Journal Watch Cardiology, Nov. 9, 2011: Quality of Life Improves After Transcatheter Aortic Valve Implantation: One-year health-related quality-of-life findings from the PARTNER trial are encouraging. – Citation: Reynolds MR et al. for the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011; 124:1964.