

Fermeture du FOP et infarctus cérébral “cryptogénique” : la controverse est-elle close ?

PFO closure and cryptogenic stroke: is the controversy closed?



Pr Jean-Louis Mas

Service de neurologie et unité
neurovasculaire, hôpital Sainte-
Anne, Inserm 894, université
Paris-Descartes.

Trente années se sont écoulées entre la première étude cas-témoins montrant une association entre foramen ovale perméable (FOP) et infarctus cérébral cryptogénique chez l'adulte de moins de 55 ans et la démonstration du bénéfice de la fermeture du FOP par voie endovasculaire sur le taux de récurrence d'infarctus cérébral. Cette dernière étape avait pourtant mal démarré, puisque, dans les 3 premiers essais randomisés – CLOSURE 1, PC et RESPECT –, la fermeture du FOP n'était pas supérieure au traitement antithrombotique pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez des patients âgés de 18 à 60 ans, ayant un FOP et un infarctus cérébral par ailleurs inexplicable (**tableau**). Ces résultats négatifs ont conduit à douter de l'hypothèse d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral. Ces doutes étaient renforcés par plusieurs études de cohortes montrant que le risque de récurrence n'est pas différent chez les patients victimes d'un infarctus cryptogénique attribué à un FOP et chez les patients ayant un infarctus cryptogénique sans FOP.

Tableau. Résultats des essais cliniques randomisés comparant la fermeture de FOP par voie endovasculaire au traitement médical chez des patients âgés de 18 à 60 ans ayant un FOP et un infarctus cérébral par ailleurs inexplicable.

Étude (année de publication)	n	Comparaison ¹	Suivi (années)	Critère de jugement AVC (n)	HR (IC _{95%}) p
CLOSURE 1 (2012)	909	Fermeture du FOP ² vs traitement médical ³	2	12 vs 13	0,90 (0,41-1,98) p = 0,79
PC trial (2013)	414	Fermeture du FOP ² vs traitement médical ³	4,1	1 vs 5	0,20 (0,02-1,72) p = 0,14
RESPECT (2013)	980	Fermeture du FOP ² vs traitement médical ³	2,1	9 vs 16	0,49 (0,22-1,11) p = 0,08
RESPECT (2017)		Fermeture du FOP ² vs traitement médical ³	5,9	18 vs 28	0,55 (0,31-0,999) p = 0,046
REDUCE (2017)	664	Fermeture du FOP ² vs traitement antiplaquettaire ⁴	3,2	6 vs 12	0,23 (0,09-0,62) p = 0,002
CLOSE (2017)	663	Fermeture du FOP ² vs traitement antiplaquettaire ⁴	5,3	0 vs 14	0,03 (0,00-0,26) p < 0,001
		Anticoagulants oraux vs traitement antiplaquettaire ⁴	5,4	3 vs 7	0,44 (0,11-1,48) p = 0,18

¹ Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour être traités par fermeture du foramen ou recevoir le comparateur, sauf dans REDUCE, où les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1.

² Les patients traités par fermeture du FOP ont reçu du clopidogrel pendant 6 mois et de l'aspirine pendant 2 ans (CLOSURE 1), de l'aspirine pendant au moins 5 à 6 mois et de la ticlopidine ou du clopidogrel pendant 1 à 6 mois (PC trial), du clopidogrel pendant 1 mois et de l'aspirine pendant 6 mois, puis un antiplaquettaire à la discrétion du site investigateur (RESPECT), du clopidogrel 300 mg avant ou après l'intervention, puis du clopidogrel 75 mg pendant 3 jours, puis un traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude (REDUCE), du clopidogrel et de l'aspirine pendant 3 mois, puis un traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude.

³ Les patients randomisés dans le groupe médical ont reçu un traitement antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant suivant le choix du médecin chargé du patient jusqu'à la fin de l'étude.

⁴ Les patients randomisés dans le groupe antiplaquettaire ont reçu un traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude.

De nouvelles études

C'est dans ce contexte que les résultats de 2 nouvelles études – CLOSE (1) et REDUCE (2) – et de la prolongation du suivi de RESPECT (3) ont remis le FOP sous le feu des projecteurs, en concluant au bénéfice de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical (*tableau*).

On peut s'étonner des différences de résultats entre les études. Une première raison pourrait être une meilleure sélection des patients inclus dans les dernières études, afin de réduire, d'une part, le nombre de patients ayant un infarctus lié à une autre cause grâce à un bilan étiologique strict, d'autre part, le nombre de patients ayant un FOP sans lien avec l'infarctus cérébral. C'est pour répondre à ces objectifs que les concepteurs de CLOSE (1) ont choisi de n'inclure que des patients ayant un FOP associé à un anévrisme du septum interauriculaire ou à un large shunt, caractéristiques du FOP ayant une association particulièrement forte avec l'infarctus cérébral. De fait, les récurrences observées dans le groupe antiplaquettaire de CLOSE n'avaient pas d'autre cause que le FOP, ce qui suggère que les critères de sélection de l'étude ont permis d'inclure des patients dont le FOP était très probablement la cause de l'infarctus initial, ce qui n'était pas le cas dans certaines études antérieures, dans lesquelles la récurrence était, chez plusieurs patients, due à d'autres causes.

Une deuxième raison potentielle tient au choix du groupe contrôle. CLOSE (1) et REDUCE (2) ont comparé la fermeture du FOP suivie d'un traitement antiplaquettaire au traitement antiplaquettaire seul, contrairement aux autres essais, qui ont comparé la fermeture à un traitement médical par antiplaquettaires ou anticoagulants selon le choix de l'investigateur. Cette hétérogénéité du groupe contrôle a pu fausser les résultats, car les anticoagulants et les antiplaquettaires pourraient avoir des effets différents sur le risque de récurrence. De fait, une méta-analyse des études non randomisées, ainsi que l'étude CLOSE (1), qui comportait un bras anticoagulants oraux, suggèrent que les anticoagulants pourraient, dans ce contexte, être plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral. De plus, la possibilité d'arrêter le traitement antiplaquettaire après la fermeture dans certains essais a pu augmenter le nombre de récurrences liées à une autre cause.

Enfin, le suivi plus long des patients inclus dans CLOSE (1), REDUCE (2) et RESPECT (3) a pu contribuer à montrer une différence entre les groupes thérapeutiques.

Quel bénéfice peut-on attendre de la fermeture du FOP ?

Bien que la réduction absolue du risque de récurrence après la fermeture soit modeste (environ 1 % par an dans l'étude CLOSE, soit 1 AVC évité à 5 ans pour 20 patients traités par fermeture), le bénéfice clinique pourrait être substantiel dans la mesure où les patients jeunes sont à risque sur une longue période. À titre de comparaison, la réduction absolue du risque d'AVC attribué à une fibrillation atriale sous anticoagulant oral direct (par rapport aux antivitamines K) est d'environ 0,4 % par an, soit 1 AVC évité à 5 ans pour 50 patients traités.

Des complications liées à la fermeture, sans conséquences sérieuses, ont été rapportées chez 1,5 à 5,9% des patients. Une augmentation des fibrillations atriales a été notée dans plusieurs essais chez les patients traités par fermeture. Bien que la plupart aient été transitoires, leurs déterminants et leur pronostic devront être précisés par des études complémentaires.

Conclusion

Les essais récents ont apporté des réponses attendues depuis longtemps à des questions sur le rôle causal (désormais démontré) du FOP et de l'anévrisme du septum interauriculaire et sur le bénéfice de la fermeture du foramen chez les patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral par ailleurs inexplicé. Toutes les questions ne sont cependant pas résolues. Elles concernent :

- le rôle de l'anévrisme du septum interauriculaire et de la taille du shunt dans le déterminisme du bénéfice de la fermeture du FOP ;
- le bénéfice de la fermeture chez les patients de plus de 60 ans, ceux ayant une autre cause potentielle d'infarctus cérébral (non inclus dans les essais) et ceux ayant un accident ischémique transitoire clinique sans infarctus cérébral (inclus seulement dans CLOSURE 1) ;
- le pronostic des fibrillations atriales induites par la fermeture du FOP ;
- la durée optimale du traitement antiplaquettaire après fermeture ;
- le rôle des anticoagulants oraux comparativement à la fermeture du FOP ;
- l'efficacité respective des différents dispositifs de fermeture.

J.L. Mas déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les méta-analyses portant sur les données individuelles des patients inclus dans ces essais devraient aider à répondre à certaines de ces questions.



Références bibliographiques

1. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
2. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-42.
3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.