

Choix du mode de revascularisation myocardique chez le patient multitronculaire avec ou sans diabète

Jean-Michel Juliard

Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France

jean-michel.juliard@aphp.fr

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études randomisées ont été réalisées chez les patients multitronculaires afin de comparer l'angioplastie à la chirurgie de pontage. Dans l'ensemble, ces études n'avaient pas montré de différence significative entre les deux techniques de revascularisation sur la mortalité, avec même des résultats discordants en ce qui concerne l'angioplastie du tronc commun coronaire gauche, indication longtemps réservée à la chirurgie. Seuls les patients avec une anatomie très complexe (score SYNTAX élevé, ≥ 33) tiraient un bénéfice de la chirurgie sur la survie à long terme [1]. Même chez le patient diabétique, l'étude BARI-2D n'avait pas montré de bénéfice entre traitement médical, angioplastie ou chirurgie en cas d'angor stable [2].

Une analyse sur données individuelles a été faite à partir de 11 essais randomisés et a permis d'inclure 11 518 patients, 5 753 traités par angioplastie et 5 765 traités par pontage [3]. Seuls 22,1 % d'entre eux avaient un SYNTAX score ≥ 33 . Dans le groupe chirurgical, seuls 771 patients avaient bénéficié d'un double pontage mammaire. Les caractéristiques cliniques étaient, dans l'ensemble, comparables entre les deux groupes. À cinq ans, la mortalité était plus élevée dans le groupe angioplastie (11,2 % versus 9,2 %, $p = 0,0038$) (figure 1) alors que les taux de mortalité étaient comparables durant la première année de suivi. Cette réduction de mortalité était significative dans le groupe de patients diabétiques (11,5 % avec angioplastie versus 10,0 % avec chirurgie, $p = 0,0004$) alors qu'elle n'était

pas réduite en l'absence de diabète (8,7 % versus 8,0 %, $p = 0,49$). En cas d'atteinte du tronc commun coronaire gauche, les mortalités étaient comparables entre angioplastie et chirurgie avec respectivement 10,7 % versus 10,5 % ($p = 0,52$), avec ou sans diabète.

Cette analyse sur données individuelles, à partir de 11 essais randomisés, démontre clairement, à long terme (cinq ans), le bénéfice de la chirurgie de revascularisation en comparaison avec l'angioplastie. Il s'agit d'un bénéfice tardif, car à 1 an les mortalités étaient comparables. Le seul sous-groupe qui présentait une interaction significative est le groupe de patients diabétiques qui tirait bénéfice de la chirurgie et non pas les patients non diabétiques. Le score SYNTAX n'avait pas d'interaction significative, mais le bénéfice était

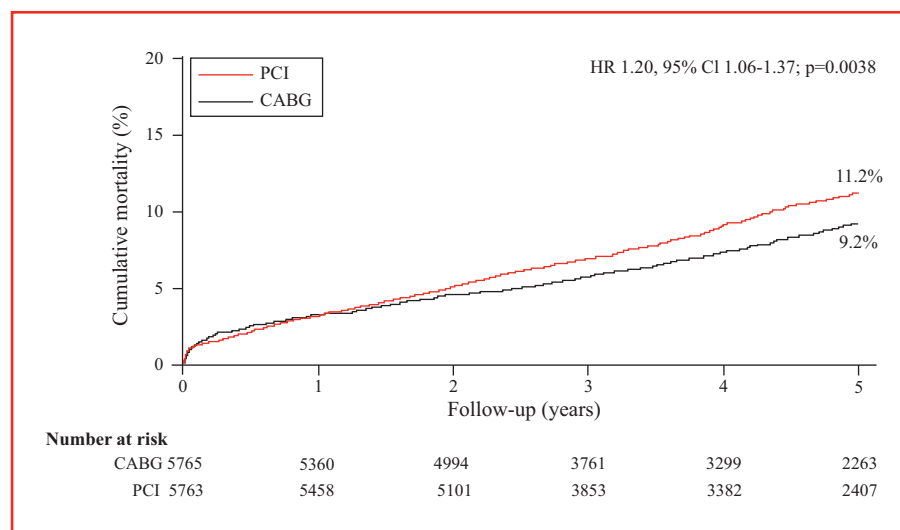


Figure 1. Réduction de mortalité à cinq ans entre pontage (CABG, 9,2 %) versus angioplastie (PCI, 11,2 %).

d'autant plus important chez le sujet diabétique que le score anatomique SYNTAX était élevé. Fait intéressant, alors que l'atteinte du tronc commun coronaire gauche était plutôt une indication à la chirurgie, cette étude ne démontre pas de différence de mortalité entre chirurgie et angioplastie, que le patient soit diabétique ou non. Ces résultats ont été confirmés récemment chez les diabétiques à fraction d'éjection abaissée (FEVG < 49 %) en utilisant des populations appariées selon un score de propensité (1 738 patients se répartissant entre deux groupes équivalents de 869 patients traités soit par angioplastie soit par chirurgie), démontrant, à cinq ans, un surrisque de mortalité avec l'angioplastie *versus* pontage (OR 1,37, IC 95 % : 1,07-1,68, $p = 0,01$) [4].

Ces résultats soulignent l'intérêt d'une « *heart team* » pour décider de la stratégie de revascularisation afin d'assurer la meilleure survie à long terme en cas d'atteinte multitrunculaire. Le diabète, la complexité des lésions coronaires, le degré d'altération de la fonction ventriculaire gauche sont des éléments qui orienteraient préférentiellement vers une solution chirurgicale qui doit, bien évidemment, être modulée par l'âge et les co-morbidités associées ; c'est du bon sens clinique.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, *et al.*, for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 961-72.
2. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2503-15.
3. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, *et al.* Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for coronary artery disease : a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018 ; 391 : 939-48.
4. Nagendram J, Bozso SJ, Norris CM, *et al.* Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 71 : 819-27.

Foramen ovale perméable et migraine

Jean-Michel Juliard

Hôpital Bichat, Service de cardiologie, Paris, France
jean-michel.juliard@aphp.fr

La relation entre la présence d'un foramen ovale perméable (FOP) et la migraine a donné lieu, ces dernières années, à de nombreuses études randomisées pour évaluer le bénéfice de la fermeture sur la fréquence de survenue des crises migraineuses. En effet, il avait été observé qu'en cas de fermeture du FOP, suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), en prévention d'une récurrence chez un patient migraineux, il n'était pas rare de voir une disparition ou tout au moins une réduction significative des crises migraineuses. Il existe également une relation entre migraines et survenue d'un AVC, notamment chez le sujet jeune. Dans l'étude RESPECT qui évaluait la fermeture d'un FOP en prévention secondaire après un AVC de cause inconnue, la fréquence des patients

migraineux était de 39 %, soit trois fois plus que dans la population générale [1]. Le mécanisme de survenue d'une crise migraineuse peut être favorisé par un FOP, laissant passer des plaquettes qui libéreront de la sérotonine, ou autres substances vaso-

actives, au niveau cérébral, déclenchant ainsi une crise migraineuse du fait de ses propriétés vasodilatatrices (*figure 1*).

Ces nombreuses observations de réduction des crises migraineuses après fermeture d'un FOP en prévention

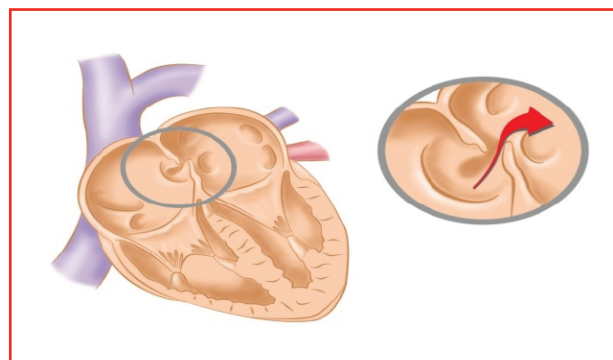


Figure 1. Passage droite-gauche *via* un foramen ovale perméable (FOP) favorisant la libération de substances vaso-actives (type sérotonine) au niveau cérébral.

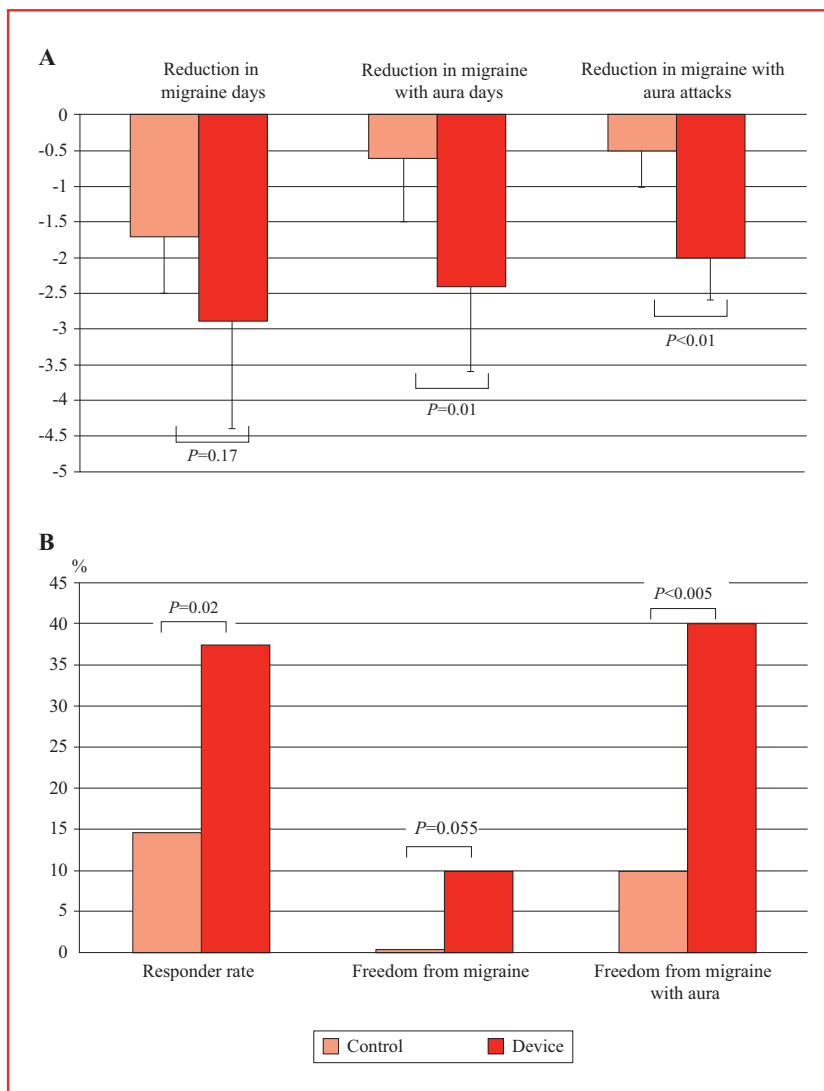


Figure 2. Résultats de l'étude PRIMA.

d'une récurrence d'AVC nécessitaient des études randomisées dans ce contexte précis, hors AVC, compte tenu que la migraine a une physiopathologie complexe et que l'effet placebo est très important avec les traitements anti-migraineux.

La première étude a été publiée il y a dix ans : essai randomisé MIST (*Migraine Intervention with STARFlex Technology*) [2]. Cet essai multicentrique avait randomisé 147 patients migraineux résistants au traitement médical (avec échec d'au moins deux médicaments) et porteurs d'un

FOP, entre fermeture (n = 74) ou traitement médical avec « sham procedure » (n = 73). Les patients, comme leurs neurologues, n'étaient pas informés si le FOP avait été fermé ou pas, afin d'éviter l'effet placebo. Le critère de jugement était la guérison totale des crises migraineuses dans le groupe fermeture entre trois et six mois après la randomisation. Dans le groupe fermeture effective, tous les patients avaient reçu le même système de fermeture : *STARFlex septal repair implant* (NMT Medical Inc., Boston, Mass, États-Unis). Au final,

trois patients dans chaque groupe avaient eu une guérison totale des crises migraineuses. Ce résultat décevant semblait avoir condamné complètement cette attitude thérapeutique chez les migraineux porteurs d'un FOP. Deux autres études ont finalement été publiées en 2016 et 2017 sur la même problématique. L'étude PRIMA (*The Percutaneous Closure of PFO in Migraine with Aura trial*) avait inclus 107 patients entre fermeture du FOP avec le système *AMPLATZER PFO Occluder* (St Jude Medical, Plymouth, MN, États-Unis) (n = 53) ou traitement médical (n = 54) sans « sham procedure » [3]. Le critère de jugement était une réduction significative des crises mensuelles entre 9 et 12 mois après la fermeture. La figure 2 résume les résultats, à savoir pas de réduction significative des crises migraineuses mensuelles (-2,9 jours après fermeture versus -1,7 jours dans le groupe contrôle, p = 0,17), tout au plus une réduction des crises avec aura (-2,4 jours versus -0,6 jours, p = 0,01).

Cette étude moins ambitieuse que l'étude MIST n'avait pas permis non plus de démontrer clairement le bénéfice de la fermeture d'un FOP dans ce contexte.

L'étude PREMIUM (*Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects with Migraine and PFO*) a été conçue sur le même schéma : 230 patients ont été randomisés entre fermeture par le système *AMPLATZER PFO Occluder* (St Jude Medical, Plymouth, MN, États-Unis) (n = 123) ou traitement médical avec « sham procedure » (n = 107) [4]. Les patients sélectionnés étaient très symptomatiques, avec 6 à 14 jours de migraine/mois malgré l'essai de trois médicaments. Le critère de jugement était le taux de répondeurs défini par une réduction d'au moins 50 % des attaques de migraines.

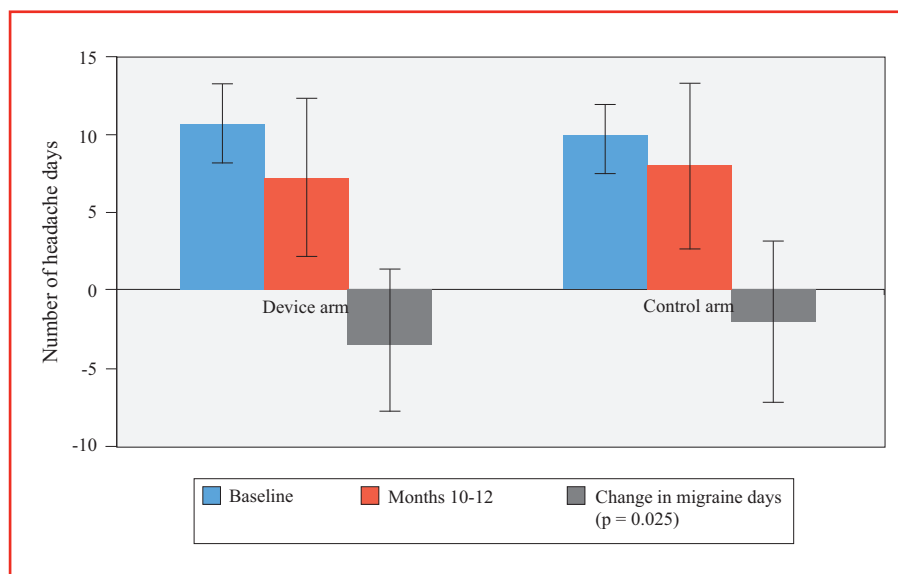


Figure 3. Résultats de l'étude PREMIUM montrant la réduction en nombre de jours des épisodes de céphalées.

Il n'y a pas eu de différence sur le nombre de réponders dans chaque groupe : 45 (38,5 %) dans le groupe fermeture *versus* 33 (32 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,32$). Le nombre de céphalées journalières était significativement réduit dans le groupe fermeture (-3,4 jours *versus* -2,0 jours, $p = 0,025$) (figure 3). Une rémission complète des épisodes migraineux a été notée à 1 an chez dix (8,5 %) patients dans le groupe fermeture *versus* 1 (1 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,01$). Si l'on considère les sujets avec de fréquentes auras, 15,4 % (6/39) ont eu une rémission complète des attaques de migraines contre 2,5 % (1/40) dans le groupe contrôle ($p = 0,04$).

Ces trois essais randomisés n'ont pas démontré de bénéfice de la fermeture du FOP sur la réduction des crises migraineuses, tout au plus une modeste réduction des céphalées. L'une des limitations de ces essais était le faible nombre de patients inclus, la lenteur des inclusions (par exemple, dans l'étude PREMIUM, il aura fallu sept ans pour inclure 230 patients) aboutissant forcément à des biais de sélection.

L'étude PRIMA avait inclus, entre 2006 et 2012, un échantillon de 107 patients (issu d'une cohorte de 705 patients) malgré la participation de 20 centres interventionnels et a donc été arrêtée prématurément et n'avait donc pas inclus le nombre de patients nécessaires initialement prévus à la puissance de l'étude.

Tous ces essais ont été subventionnés par l'industrie avec un seul type de prothèse dans chaque étude. Un essai académique à grande échelle utilisant tous les types de prothèses serait utile sinon les conclusions, en cas d'efficacité, impliqueraient de fermer avec le même type de prothèse (la prothèse STARFlex utilisée dans l'étude MIST a été retirée du marché, car à haut potentiel thrombogène !).

Quelle est la fréquence exacte du FOP chez les patients migraineux ? Dans l'étude MIST, parmi les 443 patients ayant les critères de migraine, seuls 163 avaient un FOP, soit une prévalence de 38 %. Compte tenu d'une fréquence entre 20 et 25 % dans la population générale, il sera bien difficile de dire dans la population de migraineux quels sont

les FOP fortuits et ceux possiblement en cause dans le déclenchement des crises migraineuses.

L'une des innovations intéressantes est la réalisation d'une « *sham procedure* » dans l'étude MIST, rarement utilisée pour tester l'efficacité d'un dispositif médical implantable (DMI) en cardiologie interventionnelle, mais tout à fait pertinente dans une pathologie où l'effet « placebo » est majeur. Cette stratégie devrait se développer dans l'avenir pour une évaluation plus précise des DMI dont la croissance exponentielle impacte de façon importante les dépenses de santé.

Il a également été montré qu'après un AVC chez un sujet jeune, migraineux, en attente de fermeture d'un FOP, et alors que les patients recevaient un anti-plaquettaire, le nombre d'attaques migraineuses diminuait [5]. Il s'agit là d'un effet qui peut être confondant après la fermeture du FOP car il est courant de laisser les patients sous une bithérapie anti-plaquettaire pendant plusieurs mois.

En l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas recommandé de fermer en routine (voire même de

rechercher) un FOP chez un patient migraineux réfractaire au traitement médical. La population de patients ayant des migraines avec aura serait-elle plus susceptible de bénéficier de la fermeture comme le suggèrent certains sous-groupes dans les études PRIMA et PREMIUM ? Rien de formellement confirmé, une discussion au cas par cas est alors indispensable entre le neurologue et le cardiologue pour estimer le rapport risque/bénéfice, sans garantie aucune sur le bénéfice. De nouvelles études seront-elles menées à l'avenir ? Cela semble incertain compte

tenu de la difficulté du recrutement des patients.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. 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 : 1092-100.
2. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, *et al.* Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) Trial. A prospective, multicenter, double-blinded, sham-controlled

trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008 ; 117 : 1397-404.

3. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 2029-36.
4. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine. The PREMIUM Trial *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 2766-74.
5. Lapergue B, Rosso C, Hadrane L, *et al.* Frequency of migraine attacks following stroke starts to decrease before PFO closure. *Neurology* 2006 ; 67 : 1099-100.

Migraine et risque cardiovasculaire

Ludovic Drouet

IVS, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France
ludovic.drouet@aphp.fr

Jusqu'à maintenant, les études individuelles et leurs méta-analyses nous ont montré que la migraine est associée à risque augmenté d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et d'infarctus du myocarde. Cependant les associations entre la migraine et d'autres maladies cardiovasculaires, et les risques dans les sous-groupes de patients, sont moins bien établis.

D'où l'intérêt des possibilités offertes par l'informatisation et la centralisation de toutes les données de santé au Danemark pour évaluer la morbidité cardiovasculaire associée à la migraine, et les risques d'infarctus du myocarde, d'AVC ischémique et hémorragique, de maladie artérielle périphérique, d'événement thromboembolique veineux, de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire et d'insuffisance cardiaque chez les patients présentant un premier diagnostic de migraine, et les comparer avec la population générale.

En interrogeant les données provenant de toutes les structures d'hospitalisation au Danemark, de 1995 à 2013, Aldeborg *et al.* [1] ont pu identifier 51 032 patients migraineux et les apparier à une population dix fois plus nombreuse de 510 320 personnes de la population générale selon l'âge, le sexe et l'année de naissance. La caractéristique importante pour évaluer le risque cardiovasculaire était qu'il s'agissait d'une population jeune (âge médian au moment du diagnostic de la migraine : 35 ans – intervalle interquartile de 22 à 47 ans) et très majoritairement composée de femmes (71 %).

Après un suivi de 19 ans, les incidences cumulées pour 1 000 personnes de la cohorte migraine par rapport à la population générale étaient de 25 *versus* 17 pour l'infarctus du myocarde, 45 *versus* 25 pour l'AVC ischémique, 11 *versus* 6 pour l'AVC hémorragique, 13 *versus* 11 pour les pathologies artérielles périphériques,

27 *versus* 18 pour les événements thromboemboliques veineux, 47 *versus* 34 pour la fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire, et 19 *versus* 18 pour l'insuffisance cardiaque (*figure 1*). La migraine entraînait un surrisque d'infarctus du myocarde de 1,49, (IC 95 % : 1,36 - 1,64), d'AVC ischémique de 2,26, (2,11 à 2,41) ou hémorragique de 1,94, (1,68 à 2,23) et de fibrillation ou flutter auriculaire de 1,25, (1,16 à 1,36). Par contre, il n'existait pas d'association significative avec la pathologie artérielle périphérique RR 1,12, (0,96 à 1,30) ou l'insuffisance cardiaque RR 1,04, (0,93 à 1,16). Les associations, en particulier pour les AVC, étaient plus fortes : à court terme (0-1 ans) après le diagnostic ; chez les patients avec aura ; et chez les femmes. Dans une sous-cohorte de patients, les associations ont persisté après un ajustement multivarié supplémentaire pour l'indice de masse corporelle et le tabagisme.

Cette étude de cohorte basée sur une population exhaustive confirme que la migraine est associée à un risque accru de plusieurs maladies cardiovasculaires, particulièrement les AVC.

Cependant, les auteurs ne soulignent pas certains points importants :

- l'incidence dans le temps n'est pas du tout la même pour les AVC ischémiques comparativement aux

autres atteintes vasculaires (les AVC sont surtout fréquents dans la première année après le diagnostic de migraine même si l'augmentation persiste au cours du temps) (*figure 1*)

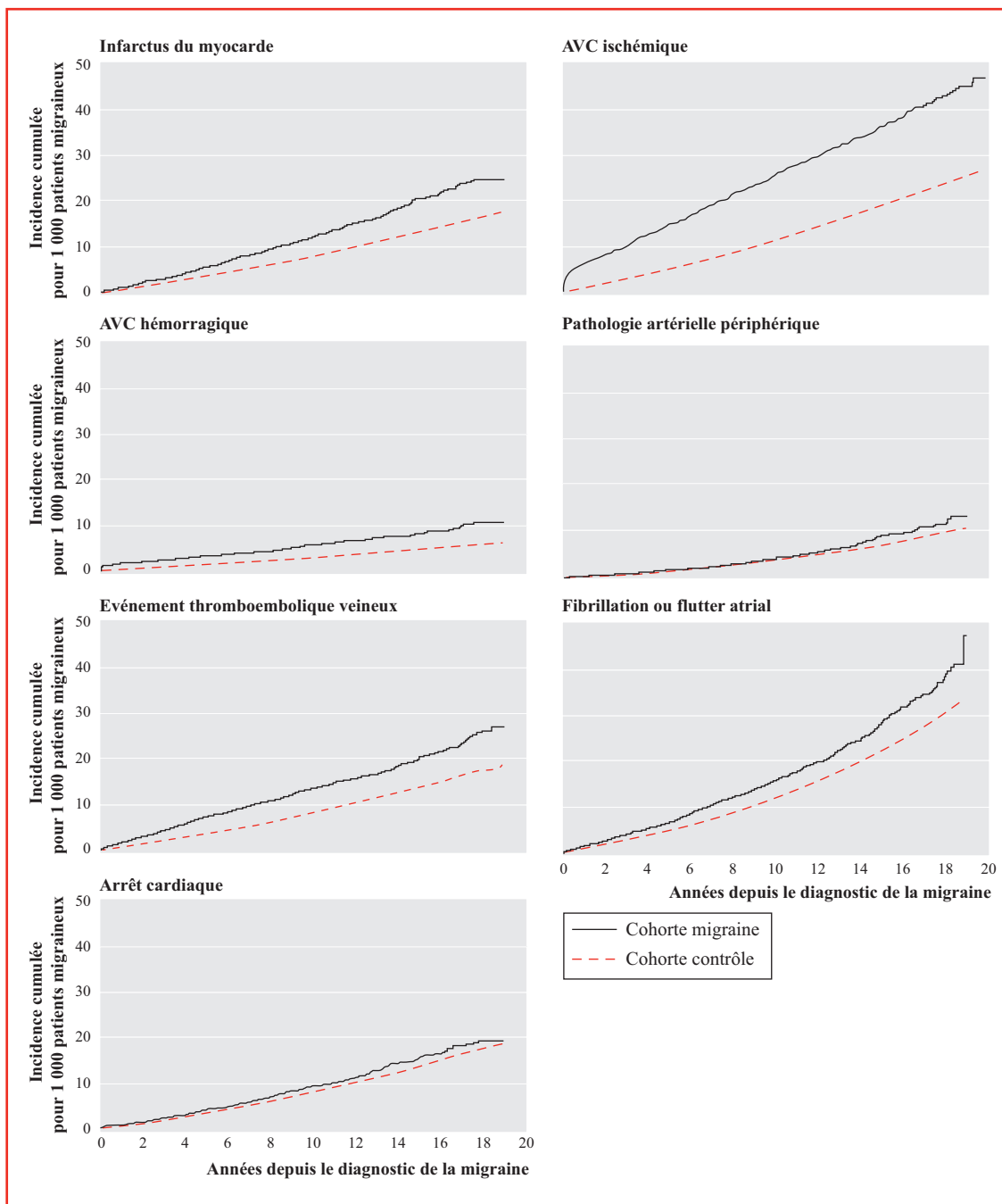


Figure 1. Incidence cumulée d'événements cardiovasculaires comparant une cohorte de migraineux à une cohorte de sujets contrôles appariés.

ce qui peut potentiellement signifier que les mécanismes physio-pathogéniques sont différents ;

– la population est essentiellement une population de femmes jeunes dont on sait, par ailleurs, que le mécanisme des atteintes, en particulier coronaire, est pour une part différente de la population générale (syndrome coronarien aigu à coronaires saines ou atteintes *a minima*).

Cela amène à envisager les mécanismes sous-jacents potentiels, pour lesquels les auteurs citent : le dys-

fonctionnement endothélial, l'hypercoagulabilité, l'agrégation plaquettaire, le vasospasme, les facteurs de risque cardiovasculaires, l'embolie paradoxale (et donc le foramen ovale perméable [FOP]), l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et l'immobilisation. Cependant, ils ne citent aucun trouble du métabolisme de la sérotonine, anomalie à l'origine de pathologies artérielles du sujet jeune. Élément mis récemment en avant dans une mini-revue de STV [2].

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Référence

1. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases : Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018 ; 360 : k96.
2. Drouet L, Bal dit Sollier C. Y a-t-il des syndromes coronariens aigus où un bilan de thrombophilie serait utile ? Lesquels ? Et quels examens ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2017 ; 29 : 239-47. doi:10.1684/stv.2017.0997