

COEUR ARTÈRES

Exemplaire réservé au CORPS MÉDICAL

P 206097 | DÉPÔT BRUXELLES X

04/2017

JOURNAL DE LA LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE

ÉDITO

SANTÉ GLOBALE ET CARDIOVASCULAIRE, FAUT-IL BANNIR LES SUCRES ET RÉHABILITER LES GRAISSES ?

FREDDY VAN DE CASSEYE, LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE

La récente présentation de nouvelles données de l'étude PURE lors du congrès annuel de l'European Society of Cardiology (Barcelone 26-30 août 2017) et leur publication simultanée dans The Lancet a relancé le débat sur la contribution des différentes composantes de notre alimentation sur le plan de la santé cardiovasculaire et de la mortalité prématurée.

Les faits rapportés sont troublants et risquent d'en désarçonner plus d'un, raison pour laquelle après exposé des principaux résultats, nous vous proposons quelques éléments de réflexion qui montrent une fois de plus que toute généralisation est fallacieuse et passe sous silence des éléments pourtant primordiaux en la matière. ||

SOMMAIRE

- | | | |
|---|--|--|
| I ÉDITO
Santé globale et cardiovasculaire, faut-il bannir les sucres et réhabiliter les graisses ? | II ARTICLE MÉDICAL
PURE, les faits | VI ARTICLE MÉDICAL
AVC cryptogénique et foramen ovale perméable : faut-il tous les fermer ? |
| | IV ARTICLE MÉDICAL
PURE, l'interprétation | |

ARTICLE MÉDICAL

PURE, LES FAITS

DR JEAN-CLAUDE LEMAIRE ET DR ERIC TISON

L'équipe d'investigateurs chapeautée par Salim Yusuf a présenté deux analyses effectuées sur l'étude PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) et évaluant les liens entre risque cardiovasculaire et alimentation. L'étude PURE porte sur 135.335 patients âgés de 35 à 70 ans, sans pathologie cardiovasculaire connue, répartis dans 18 pays dont le niveau de revenu était différent, élevé (Canada, Suède, Émirats arabes unis), intermédiaire (Argentine, Brésil, Chili, Chine, Colombie, Iran, Malaisie, Territoires palestiniens occupés, Pologne, Afrique du Sud, Turquie) et faible (Bangladesh, Inde, Pakistan et Zimbabwe) pour lesquels les données manquent souvent.

L'évaluation concernait la somme des événements cardiovasculaires majeurs (n=4.784, décès cardiovasculaires, infarctus, AVC et insuffisance cardiaque) ainsi que la mortalité globale (n=5.796) dans le cadre d'un suivi médian d'une durée de 7,4 ans.

Fruits, légumes verts, et légumes secs

La recommandation habituelle est de manger au moins 5 portions de fruits et légumes par jour. La consommation des patients enrôlés dans PURE a été appréciée via des questionnaires alimentaires adaptés aux habitudes de chaque pays, un recueil le plus exhaustif possible de tous les facteurs confondants possible a été effectué et toutes les données présentées ont été corrigées pour les facteurs confondants recueillis.

L'étude montre globalement une réduction de mortalité toutes causes de 19% (risque relatif ajusté HR 0,81), mais sans qu'il y ait de diminution significative des événements cardiovasculaires majeurs. La réduction maximale de mortalité est de 22% pour 3 à 4 portions par jour (risque relatif ajusté HR 0,78), une consommation plus élevée ne s'assortit pas d'une diminution supplémentaire du risque de mortalité toutes causes.

Ce travail valide donc un bénéfice des fruits et légumes en termes de mortalité, mais leur consommation n'a pas d'impact probant sur les événements cardiovasculaires majeurs, ce qui suggère que la diminution de mortalité passe par d'autres voies que la santé cardiovasculaire, mais qui restent pour le moment méconnus, même si la diminution des cancers fait figure de candidat hautement plausible.

Graisses et hydrates de carbone

Dans PURE les graisses représentent environ 20 % de l'apport calorique journalier et les graisses saturées y participent pour environ 8%. Les glucides représentent pour leur part 60 % des apports caloriques journaliers. Il s'agit évidemment de moyennes avec des variations selon les différents continents et pays.

Les investigateurs ont rapporté une réduction significative de la mortalité au prorata de la proportion de graisses consommées, avec notamment un risque relatif diminué de près d'un quart (HR 0,77) pour le quintile supérieur de consommation ($\geq 35\%$ des calories apportées par les graisses) par rapport au quintile le plus bas. A l'inverse, les hydrates de carbone augmentent significativement la mortalité de plus d'un quart (HR 1,28) pour le quintile supérieur de consommation ($\geq 77\%$ des calories apportées par les hydrates de carbone).

A noter que comme pour les fruits et légumes la consommation de ces deux macro-nutriments énergétiques n'a pas d'impact sur les événements cardiovasculaires majeurs. L'étonnement des congressistes ne s'est pas arrêté là puisqu'il a également été rapporté que cette réduction de mortalité en relation avec l'augmentation de la part calorique liée aux graisses était constatée pour tous les types de graisses (saturées -14%, mono-insaturées -19% ou poly-insaturées -20%), ici encore que cela est sans impact sur les événements cardiovasculaires majeurs.

A titre indicatif il a été mentionné que remplacer 5% des calories journalières des hydrates de carbone par des graisses poly-insaturées se traduirait par une réduction significative de mortalité de 11 %. ||



NOUVEAU !

Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



	Emballage	Prix public	Prix patient	Prix omnia
5 mg/5 mg	30 cpr.	16,19€	4,04€	2,43€
	120 cpr.	37,60€	9,92€	5,90€
5 mg/10 mg	120 cpr.	51,12€	13,14€	7,81€
	30 cpr.	19,47€	5,17€	3,10€
10 mg/5 mg	120 cpr.	59,68€	14,80€	9,01€
	30 cpr.	20,98€	5,69€	3,42€
10 mg/10 mg	120 cpr.	73,21€	14,80€	9,80€

DENOMINATION DU MEDICAMENT Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés, Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés, Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés, Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. (5 mg/5 mg) Comprimé biconvexe, ovale, blanc, portant l'inscription « 5/5 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 4,3 mm d'épaisseur et 8,1 mm de longueur. (5 mg/10 mg) Comprimé biconvexe, de forme carrée, blanc, portant l'inscription « 5/10 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 6,2 mm d'épaisseur et 6,2 mm de longueur. (10 mg/5 mg) Comprimé biconvexe, rond, blanc, portant l'inscription « 10/5 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 6,9 mm de diamètre. (10 mg/10 mg) Comprimé biconvexe, rond, blanc, portant l'inscription « 10/10 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 8 mm de diamètre. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Peramteva est indiquée comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration** Posologie L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières Insuffisance rénale et personnes âgées** (voir rubriques 4.4 et 5.2) L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Clcr ≥ 60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Clcr < 60 ml/min. Il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alisikren est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). **Insuffisance hépatique** (voir rubriques 4.4 et 5.2) Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **CONTRE-INDICATIONS** -Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. -Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. -Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. -Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). -Hypotension sévère. -Choc, y compris choc cardiogénique. -Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). -Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. -Utilisation concomitante de péridopril et de médicaments contenant d'alisikren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **EFFETS INDESIRABLES a) Résumé du profil de sécurité** : Péridopril Le profil de sécurité du péridopril correspond à celui des autres IEC : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le péridopril sont : étourdissements, céphalées, paresthésie, vertige, troubles visuels, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie. **Amlodipine** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont : somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, rougir, douleurs abdominales, douleurs, nausées, gonflement des chevilles, œdème et fatigue. **b) Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes MedDRA Effets indésirables Fréquence **Amlodipine** Péridopril Péridopril Péridopril **Affections du système immunitaire** Réactions allergiques **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hyperglycémie **Amlodipine** Très rare Péridopril - Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent *Hyponatrémie **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent *Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections psychiatriques** Insomnie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Modifications de l'humeur (y compris anxiété) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent Dépression **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Troubles du sommeil **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent Confusion **Amlodipine** Rare Péridopril Très rare **Affections du système nerveux** Somnolence (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * Étourdissements (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent Céphalées (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent Dysgueusie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Tremblements **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Hyposthésie Paresthésies **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Fréquent Syncope **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * Hypertonie **Amlodipine** Très rare Péridopril - Neuropathie périphérique **Amlodipine** Très rare Péridopril - Syndrome extrapyramidal **Amlodipine** Fréquence indéterminée Péridopril - Vertiges **Amlodipine** -Péridopril Fréquent **Affections oculaires** Troubles de la vision (y compris diplopie) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Acouphènes **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Affections cardiaques** Palpitations **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * Angor **Amlodipine** -Péridopril Très rare Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare Tachycardie **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections vasculaires** Bouffées vasomotrices **Amlodipine** Fréquent Péridopril -Hypotension (et effets liés à l'hypotension) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Très rare Vasculite **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent * **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Dyspnée **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Rhinite **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Très rare Toux **Amlodipine** Très rare Péridopril Fréquent Bronchospasme **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Affections gastro-intestinales** Hyperplasie gingivale **Amlodipine** Très rare Péridopril - Douleur abdominale, nausées **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent Vomissements **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Dyspepsie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Transit intestinal altéré **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Sécheresse buccale **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent Diarrhée, constipation **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Pancréatite **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare Gastrite **Amlodipine** Très rare Péridopril - Dysgueusie **Amlodipine** -Péridopril Fréquent **Affections hépatobiliaires** Hépatite, icctère Hépatite cytolytique ou cholestasique (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare - Péridopril - Très rare Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (généralement associée à une cholestase) **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Œdème de Quincke Angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare Très rare - Peu fréquent Erythème polymorphe **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare Alopecie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Purpura **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Coloration anormale de la peau **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Hypertidrose **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent Prurit **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Eruption cutanée, exanthème **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Urticaire **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent Syndrome de Stevens-Johnson **Amlodipine** Très rare Péridopril - Dermite exfoliative **Amlodipine** Très rare Péridopril - Photosensibilité **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent * Aggravation d'un psoriasis **Amlodipine** -Péridopril Rare Pemphigoïde **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Œdème malléolaire **Amlodipine** Fréquent Péridopril - Arthralgies, myalgies **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * Crampes musculaires **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Dorsalgies **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Affections du rein et des voies urinaires** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - insuffisance rénale **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein** Impuissance **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Gynécomastie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Impuissance **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * Troubles généraux et anomalies au site d'administration Œdème **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * Fatigue **Amlodipine** Fréquent Péridopril - Douleur thoracique **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * Asthénie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent Douleur **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Malaise **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * Pyrexie **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Investigations** Prise de poids, perte de poids **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention Chute **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * * Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine** Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé / Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-10600 Bruxelles. Site internet: www.afmcp.be/TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Teva Pharma Belgium S.A. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 5 mg/5 mg: BE451537, 5 mg/10 mg: BE451546, 10 mg/5 mg: BE451555, 10 mg/10 mg: BE451564 **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU RCP**: 11/2016.

ARTICLE MÉDICAL

PURE, L'INTERPRÉTATION

PR CHRISTIAN BROHET

Malheureusement, certains résultats de l'étude PURE ont donné lieu à un emballement médiatique sans précédent avec large diffusion de messages simplistes. Par exemple le journal britannique « the Sun » a écrit « Manger des produits allégés en graisses augmente de 25% votre risque de mourir » ! Beaucoup de commentateurs se sont précipités sur la bonne nouvelle: le retour en grâce des graisses saturées avec des slogans tels que « Butter is back » !

Il s'agit donc d'examiner de façon critique la méthodologie de cette vaste étude observationnelle et replacer les résultats observés dans leur contexte.

Une conclusion prudente

Dans leur population d'étude, les auteurs de l'étude PURE constatent qu'une consommation élevée de glucides (>60% des apports caloriques journaliers) s'accompagne d'un accroissement de la mortalité totale tandis qu'une augmentation de la consommation de graisses (aussi bien les acides gras saturés que les insaturés) s'accompagne d'une réduction de la mortalité totale et des AVC. Par ailleurs, il n'y avait pas de relation entre consommation de graisses (y compris les acides gras saturés) et les maladies cardiovasculaires. Ils concluent de façon relativement prudente en proposant de revoir les recommandations nutritionnelles actuelles qui préconisent un apport limité en graisses et suffisant en glucides (1).

Pour mémoire, en Belgique, les recommandations du Conseil supérieur de la Santé limitent à 30-35% l'apport calorique quotidien en lipides totaux et à 10% l'apport en acides gras saturés tandis que l'apport calorique en glucides totaux peut atteindre 50-55% avec une limitation à 10% des sucres ajoutés (2).

Selon le pays d'origine

Alors que les recommandations nutritionnelles officielles sont basées sur des études menées essentiellement en Europe et aux USA, des régions au niveau socio-économique élevé, l'étude PURE a au contraire volontairement mis l'accent sur des régions à niveau socio-économique faible ou moyen: 12 pays sur 15.

Les résultats observés doivent dès lors être interprétés à l'aune de cette donnée: la consommation élevée en glucides de ces pays, et notamment en sucres simples tels que le riz blanc, reflète probablement un certain contexte de pénurie alimentaire. Il est d'ailleurs possible qu'une réduction de ces glucides au profit d'une alimentation plus grasse soit la manifestation d'une amélioration du niveau de vie et de la condition sanitaire de ces populations.

La situation est bien différente dans nos pays industrialisés où c'est plutôt la pléthore alimentaire qui est la norme...

Des biais inévitables, des outils discutables

Bien que les auteurs de l'étude PURE insistent sur leur intention de contrôler les facteurs confondants au moyen d'analyses multivariées de qualité, il n'en reste pas moins que cette étude est une étude observationnelle de cohorte, avec tous les biais possibles inhérents à cette approche. Les rapports nutritionnels basés sur le rappel des aliments consommés la veille peuvent être sujets à des erreurs ou des réponses inexactes. La consommation de divers aliments et nutriments est étroitement corrélée avec le niveau d'éducation et les revenus de la famille. Bien que la donnée ait été enregistrée, les auteurs ne tiennent pas compte de l'influence de l'index de masse corporelle (IMC) sur leurs résultats. Il n'y a pas suffisamment de distinction entre les divers types de macro- nutriments, notamment les glucides complexes et les simples. L'apport énergétique provenant de fruits et légumes est de qualité bien différente de celui provenant de sodas et de plats préparés...





Il est bon de rappeler ici que, quelles que soient leurs qualités, les études observationnelles ne peuvent jamais donner naissance à des recommandations pratiques, certainement pas dans le domaine nutritionnel. Pour ce faire, on a besoin d'essais cliniques randomisés qui sont rarement possibles car trop complexes et trop coûteux. Eux-mêmes peuvent donner lieu à des conclusions différentes d'une étude à l'autre. On peut alors avoir recours à des méta-analyses, mais celles-ci peuvent elles-mêmes être entachées de biais et doivent être interprétées de façon prudente (3).

En guise de conclusion

Que pouvons-nous retenir de l'étude PURE qui soit applicable dans notre propre population?

- Premièrement, nous devons nous méfier de la tendance à donner plus de crédit aux résultats d'études qui nous conviennent car ils sont plaisants à entendre, du genre « Manger plus gras est bon pour votre santé » !
- Deuxièmement, si on envisage les résultats de l'étude PURE en les replaçant dans leur contexte et tenant compte de l'ensemble des données disponibles, on peut conclure à l'intérêt de limiter les apports en glucides à 50-55% de l'apport énergétique et de limiter ces apports au profit des graisses insaturées.

Mais finalement, n'est-ce pas plutôt contre les excès qu'il faut lutter ?

Dans les populations avec contexte de déficit alimentaire et consommation excessive de glucides, c'est sans doute ce nutriment qu'il faut limiter au profit des graisses. Dans une population avec pléthore alimentaire et excès de graisses et de sucres, ce sont ces deux nutriments qu'il convient de limiter.

- On peut à l'heure actuelle admettre que les graisses, dans des proportions semblables à celles de l'alimentation méditerranéenne (35-40% de l'apport énergétique total), retrouvent une place dans une alimentation équilibrée. Aux USA, il existe aujourd'hui un courant qui préconise un régime très limité en glucides au profit des graisses, y compris les graisses saturées. Cela provient de la découverte des nombreux biais des études antérieures qui ont conduit aux recommandations nutritionnelles américaines du « low fat », ce qui aboutit à un excès de glucides, notamment de fructose qui est le sucre ajouté dans nombre d'aliments (4). Mais il ne faut pas tomber d'un excès dans l'autre, il ne faut pas bannir les sucres et réhabiliter complètement les graisses. En tout cas, l'AHA (American Heart Association) campe sur ses positions et continue à préconiser la réduction des graisses saturées pour la prévention cardiovasculaire (5). On voit que le débat est loin d'être clos... En matière d'alimentation comme en tout, c'est la modération qui est la clé d'une vie saine.
- Pour terminer, on peut rappeler la nécessité d'attendre les résultats d'études randomisées de qualité avant de diffuser des recommandations en matière d'alimentation équilibrée. Un commentateur a écrit: « Dans le domaine de la nutrition, la meilleure recette est encore une bonne dose d'humilité ». ||

Références

1. Mahshid Dehghan, Mente A, Zhang X et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3).
2. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique-2016. Bruxelles: CSS; 2016. Avis n° 9285.
3. Barnard ND, Willet WC, Ding eL. Viewpoint ; The misuse of meta-analysis in nutrition research. *JAMA* 2017; DOI: [10.1001/jama.2017.12083](https://doi.org/10.1001/jama.2017.12083).
4. Teicholz N. *The big fat surprise. Why butter, meat and cheese belong in a healthy diet.* Simon&Schuster, New York, 2015, 481pp.
5. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Jul 18; 136(3): e1-e23.

ARTICLE MÉDICAL

AVC CRYPTOGÉNIQUE ET FORAMEN OVALE PERMÉABLE : FAUT-IL TOUS LES FERMER ?

ADRIAAN WILGENHOF, BERNARD COSYNS, SERVICE DE CARDIOLOGIE, CHVZ, UZ BRUSSEL, BRUXELLES

Chez environ 30 % des patients souffrant d'un AVC ischémique aigu, la cause reste indéterminée. Un foramen ovale perméable (FOP) est une communication interauriculaire insignifiante d'un point de vue hémodynamique présente chez > 25 % de la population adulte. Il est intéressant de savoir que l'incidence du FOP est plus élevée chez les patients plus jeunes, victimes d'un AVC ischémique cryptogénique, que dans la population générale. Bien que la relation entre un AVC cryptogénique et un FOP soit établie dans la population plus jeune, elle ne l'est pas clairement dans la population plus âgée. À l'heure actuelle, on ne sait toujours pas quand il faut envisager une fermeture du FOP. Récemment, 3 nouvelles études (références) ont été publiées, qui ont fourni de nouvelles données en faveur de la fermeture du FOP chez les patients victimes d'un AVC cryptogénique, concomitamment à l'administration d'antiagrégants plaquettaires.

1. Études CLOSURE I, PC et RESPECT : le critère d'évaluation primaire n'a pas été atteint

L'étude randomisée CLOSURE I, financée par une industrie (NMT Medical Inc.), datant de 2012, portait sur 909 patients ayant reçu un traitement médical ou bénéficié de la fermeture du FOP au moyen du dispositif STARflex. Le critère d'évaluation primaire était défini comme un AVC, un accident ischémique transitoire (AIT) ou une embolie systémique. Le taux de ces événements n'était pas significativement moindre dans le groupe « fermeture du FOP », comparativement au traitement médical (5,5 % vs 6,8 %, respectivement (P = 0,37)). De même, le critère d'évaluation secondaire (AVC seuls) n'était pas significativement plus faible dans le groupe fermeture (2,9 % dans le groupe fermeture versus 3,1 % dans le groupe traitement médical (P = 0,79)).

Par ailleurs, aucune des études de 2013, à savoir les études RESPECT et PC, n'a montré la supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical. Dans l'étude PC, 414 patients ont été randomisés au hasard vers la fermeture du FOP ou un traitement médical seul. Les critères d'évaluation primaire de décès, d'AIT, d'AVC non fatal ou d'embolie périphérique se sont produits chez 7 patients du groupe fermeture (3,4 %) et 11 patients du groupe traitement médical seul (5,2 %, P = 0,34). Une sous-analyse a montré qu'un AVC non fatal s'est produit chez 1 patient (0,5 %) du groupe fermeture, contre 5 patients (2,4 %) du groupe traitement médical seul (P = 0,14).

L'étude RESPECT, financée par St. Jude Medical, portait sur 980 patients, qui ont été randomisés vers la fermeture du FOP au moyen d'un dispositif Amplatzer ou vers un traitement médical. Pour la première publication, les patients avaient été suivis durant une médiane de 2,1 ans. Lors de cette période, on a observé une récurrence d'AVC chez 9 patients (1,8 %) dans le groupe fermeture du FOP et 16 patients (3,3 %) dans le groupe traitement médical (P = 0,08).

2. Suivi prolongé de l'étude RESPECT

Les résultats originaux de l'étude ont été rapportés au bout d'un suivi médian de 2,1 ans. Étant donné le faible taux d'AVC récidivants et l'impossibilité d'obtenir une différence significative, les investigateurs ont décidé d'allonger le suivi. Sur les 851 patients restants à la fin de la période d'étude initiale, 716 ont continué à être suivis activement (73,1 %). Le taux d'abandons dans le groupe traitement médical, soit 33,3 %, différait significativement du taux d'abandons de 20,8 % dans le groupe fermeture du FOP (2669 années-patients dans le groupe traitement médical vs 3141 années-patients dans le groupe fermeture du FOP, P < 0,001). On a observé des différences initiales additionnelles. Par exemple, les patients qui abandonnaient étaient plus susceptibles de fumer et d'avoir présenté un AVC préalablement à l'AVC qualitatif, ce qui implique un risque plus élevé d'AVC récidivant. En outre, les patients du groupe fermeture du FOP recevaient un traitement antithrombotique moins intensif. Ceci peut potentiellement être attribué partiellement (1) à la possibilité d'arrêter le traitement, 6 mois après la fermeture du FOP, et (2) à la grande hétérogénéité des schémas antithrombotiques utilisés.





Durant ce suivi étendu, le nombre de patients présentant une récurrence d'AVC est passé de 9 à 18 (3,6 %) dans le groupe fermeture du FOP et de 16 à 28 (5,8 %) dans le groupe traitement médical ($P = 0,046$). Étant donné le profil de risque plus élevé en termes d'abandons dans le groupe traitement médical, on peut formuler l'hypothèse que l'augmentation du nombre de récurrences d'AVC est sous-estimée dans le groupe traitement médical.

En conclusion, le suivi prolongé de l'étude RESPECT a montré un bénéfice significatif de la fermeture du FOP au moyen d'un dispositif Amplatzer comparativement à un traitement médical chez les patients jeunes (18-60 ans) souffrant d'un AVC ischémique cryptogénique. L'effet semble plus important en cas d'AVC dont la cause n'est manifestement pas liée à un FOP.

3. Étude REDUCE : fermeture du FOP ou traitement par antiagrégants plaquettaires en cas d'AVC cryptogénique

Pendant une médiane de 3,1 ans, 664 patients jeunes (18-59 ans, âge moyen 45,2 ans) présentant un AVC ischémique clinique et un FOP avec shunt droite-gauche ont été enrôlés et suivis. Les patients avaient été randomisés vers la fermeture du FOP combinée à un traitement par antiagrégants plaquettaires vs des antiagrégants plaquettaires seuls. Les critères d'évaluation primaire étaient l'absence de signes cliniques d'un AVC ischémique pendant au moins 24 mois après la randomisation et l'absence d'infarctus cérébral silencieux détecté au moyen de l'imagerie à 24 mois. Les patients étaient exclus si on trouvait une quelconque autre cause que le FOP, potentiellement responsable de l'AVC ischémique, s'ils souffraient de diabète non contrôlé, d'hypertension artérielle ou d'une maladie auto-immune, ou encore en cas d'antécédent récent d'abus d'alcool ou de drogues. L'importance du shunt droite-gauche était évaluée via une échographie transœsophagienne (ETO) avec sérum physiologique agité, lors d'une manœuvre de Valsalva. La fermeture du FOP était assurée au moyen du dispositif HELEX septal ou CARDIOFORM septal. Contrairement à l'étude RESPECT, le traitement par antiagrégants plaquettaires était équivalent dans les deux groupes, et il consistait en aspirine seule (75-325 mg), en une combinaison d'aspirine et de dipyridamole (225 à 400 mg par jour) ou en clopidogrel (75 mg).

Sur les 664 patients enrôlés, 81 % avaient des shunts interauriculaires modérés à importants. 441 patients avaient été randomisés vers la fermeture du FOP. On a noté une récurrence d'AVC ischémique chez 6 patients du groupe FOP et 12 patients du groupe antiagrégants plaquettaires seuls (HR 0,23 ; IC 95 % 0,09-0,62 ; $P = 0,002$). Le deuxième critère d'évaluation primaire, un nouvel infarctus cérébral (AVC ischémique clinique ou infarctus cérébral silencieux) est survenu chez 22 patients du groupe FOP et 20 patients du groupe antiagrégants plaquettaires seuls (HR 0,51 ; IC 95 % 0,29-0,91 ; $P = 0,04$). Ceci entraîne un NNT (number needed to treat) de 28 patients pour prévenir 1 AVC pendant 24 mois. En conclusion, cette étude a clairement montré un effet positif de la fermeture du FOP sur la récurrence d'AVC. On a rapporté un faible risque de complications liées au dispositif ou à la procédure, bien qu'on ait noté un risque plus élevé de fibrillation auriculaire (FA) dans le groupe « fermeture ».

4. Étude CLOSE : fermeture du FOP ou anticoagulants vs antiagrégants plaquettaires pour prévenir une récurrence d'AVC

L'étude française multicentrique CLOSE, conduite dans 32 sites, a inclus des patients âgés de 16-60 ans, présentant un AVC ischémique sans autre cause identifiable qu'un FOP, avec une communication interauriculaire ou un important shunt droite-gauche. Les patients ont été randomisés vers la fermeture du FOP suivie d'un traitement par antiagrégants plaquettaires, vers des antiagrégants plaquettaires seuls ou des anticoagulants oraux seuls. Les antiagrégants plaquettaires possibles consistaient en aspirine, clopidogrel ou aspirine combinée à du dipyridamole à libération prolongée. Le critère d'évaluation primaire était la survenue d'un AVC fatal ou non fatal. En tout, 663 patients ont été randomisés : 238 dans le groupe fermeture du FOP, 238 dans le groupe antiagrégants plaquettaires seuls et 187 dans le groupe anticoagulants seuls. Le score de risque d'embolie paradoxale (RoPE) était inclus dans les caractéristiques initiales. Le score RoPE moyen de 7,25 impliquait une probabilité élevée d'AVC cryptogénique provoqué par une embolie paradoxale. La plupart des patients avaient des shunts importants à modérés, et la fermeture du FOP a été réalisée au moyen de 11 dispositifs différents. Dans l'analyse du premier groupe de randomisation (fermeture du FOP vs antiagrégants plaquettaires), on n'a pas noté une seule récurrence d'AVC dans le groupe fermeture du FOP, alors que 14 patients du groupe antiagrégants plaquettaires seuls ont développé un AVC récidivant (HR 0,03 ; IC 95 % 0-0,12 ; P





< 0,001). Une analyse séparée a suggéré que les anticoagulants oraux seuls pourraient être supérieurs aux antiagrégants plaquettaires seuls, mais la différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique (HR 0,43 ; IC 95 % 0,10-1,50). Les auteurs n'ont pas rapporté de comparaison entre la fermeture et les anticoagulants oraux.

En conclusion, chez des patients jeunes sélectionnés chez qui on ne trouve pas d'explication claire à l'AVC ischémique cryptogénique lors d'une mise au point approfondie, conforme au protocole, ayant un important FOP et un score RoPE élevé, la fermeture du FOP a entraîné un risque significativement moindre de récurrence d'AVC. Comme dans l'étude REDUCE, on notait un risque plus élevé de FA de novo après la fermeture du FOP – 11 cas de novo vs 2 dans le groupe témoin.

5. Fructueux, quand le reste a échoué...

Les études susmentionnées suggèrent des conclusions distinctes. De manière générale, les études précédentes n'ont pas permis de conclure si la fermeture du FOP est supérieure au traitement médical, contrairement au suivi plus récent des études RESPECT, REDUCE et CLOSE, affirmant que la fermeture du FOP réduit les récurrences d'AVC chez les patients jeunes. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette discordance. Premièrement, les critères d'inclusion sont plus stricts dans les études récentes, comparativement aux études précédentes, suite au fait que les AVC ont été qualifiés de « cryptogéniques », grâce aux algorithmes ASCOD ou TOAST. Dans l'étude CLOSURE I, par exemple, les patients présentant des infarctus lacunaires pouvaient être inclus, en dépit de la probabilité plutôt faible qu'un AVC lacunaire puisse être dû à un FOP avec une embolie paradoxale. Chez ces patients, la fermeture du FOP ne réduira vraisemblablement pas le risque de récurrence d'AVC, ce qui donne des résultats peu concluants.

Deuxièmement, des variations au niveau des schémas d'antiagrégants plaquettaires peuvent provoquer des discordances. L'arrêt des antiagrégants plaquettaires était par exemple autorisé dans l'étude RESPECT, ce qui pourrait potentiellement provoquer des récurrences d'AVC, affaiblissant de ce fait l'effet favorable de la fermeture du FOP.

Troisièmement, dans une étude avec un taux d'événements faible, il se peut qu'il faille un plus long suivi pour rassembler suffisamment d'événements afin de détecter une différence significative.

La sélection méticuleuse des patients est une qualité remarquable de l'étude CLOSE. Les patients ayant un score RoPE élevé, des FOP plus larges et des shunts plus importants sont effectivement plus susceptibles de présenter un AVC cryptogénique dû à une embolie paradoxale. Dès lors, l'étude a traité les patients courant le risque le plus élevé, chez qui on pouvait escompter un bénéfice maximal de la fermeture du FOP. Par conséquent, l'approche s'est traduite par des découvertes significatives.

Il est également possible que des facteurs inhérents aux dispositifs puissent avoir créé une différence. L'évaluation d'infarctus silencieux a augmenté la validité des observations relatives aux AVC cliniques.

6. Fermeture du FOP chez tout le monde ?

Sur la base des études précédentes, plusieurs sociétés n'ont pas encouragé la fermeture du FOP dans leurs recommandations.

Bien que l'incidence de fibrillation auriculaire soit faible chez les patients jeunes, les études susmentionnées souffrent de l'absence de monitoring cardiaque avant l'enrôlement, afin d'exclure une fibrillation auriculaire comme cause de l'AVC.

Lorsqu'on réfléchit au bon traitement pour nos patients, il ne faut pas oublier que la fermeture du FOP reste une procédure invasive, et donc non dénuée de risques. De manière constante dans ces études, il y a une incidence plus élevée de FA de novo, probablement due à l'intervention elle-même.

L'évaluation d'infarctus silencieux augmente la validité des observations relatives aux AVC cliniques, tout en soutenant qu'il reste de nombreuses questions sans réponse sur lesquelles il faudrait se pencher avant de modifier les recommandations. Les études précédentes ont été marquées par des taux d'abandons élevés, et





on ignore quels étaient ces taux dans les études REDUCE et CLOSE. Jusqu'à présent, on dispose également de peu d'informations au sujet des taux de complications et de la manière selon laquelle l'importance du shunt influence l'impact de la fermeture du FOP. Il n'y avait également pas de comparaison entre la fermeture du FOP et les anticoagulants oraux dans l'étude CLOSE.

Ce sont quelques-unes des questions auxquelles nous devons trouver une réponse avant de recommander largement la fermeture du FOP dans la population. Il faudra également étudier davantage si l'un des nouveaux anticoagulants oraux pourrait être utile dans ce contexte. ||

Références

1. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke ; Jean-Louis Mas, M.D. et al ; N Engl J Med 2017; 377:1011-1021
2. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke ; Lars Sondergaard et al ; N Engl J Med 2017; 377:1033-1042
3. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke ; Jeffrey L Saver et al ; N Engl J Med 2017; 377:1022-1032



COEUR & ARTERES
Journal de la Ligue
Cardiologique Belge

Président :
Prof. Alain De Wever

Directeur Général :
Dr Freddy Van de Casseye

Administrateur Délégué :
Dr Luc Missault

Comité scientifique :
Dr. Luc Missault (AZ Sint-Jan Brugge), Président
Dr M. de Pauw / Prof. E. Rietzschel (UGent)
Prof. L. Piérard (ULg)
Prof. J.L. Vandenbossche (ULB)
Dr T. Vanassche (KUL)
Prof. D. Schoors (VUB)
Dr G. Van Camp (OLV Aalst)
Prof. P. Chenu (UCL)
Dr Patrick Lovens / Dr J. Vanderstraeten (SSMG)
Dr. Jos De Smedt (Domus Medica)

Comité de rédaction :
Dr Jean-Claude Lemaire
Dr Luc Missault
Prof. Em. Christian Brohet
Prof. Em. Pierre Block
Prof. Em. Denis Clément
Prof. Bernard Cosyns
Dr Freddy Van de Casseye
Cécile Gasparri

Editeur responsable :
Dr Freddy Van de Casseye
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

Abonnement Annuel : 15€
BE25 001-2637824-82

Dons [déductibles fiscalement à
partir de 40€]
BE77 001-0249547-42

Dit tijdschrift verschijnt
eveneens in het Nederlands
[«Hart & Slagaders»]

La Ligue Cardiologique Belge
n'engage aucune responsabilité
quant aux publicités.

**LIGUE CARDIOLOGIQUE
BELGE**

Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

Tél. : 02/649 85 37
Fax : 02/649 28 28

info@liguecardiologica.be

www.liguecardiologique.be

Tous droits de
reproduction réservés