



APPAC

ACTUALISATIONS ET PERSPECTIVES
EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE



13^{eme}
EDITION



8-9 et 10 juin 2011
BIARRITZ
Palais des Congrès
du Casino municipal

Reste-t-il des indications à la fermeture des *Foramen Ovale Perméables*

Pierre Aubry, Eric Brochet, Jean-Michel Juliard
Département de Cardiologie
Centre Hospitalier Bichat-Claude Bernard
Paris



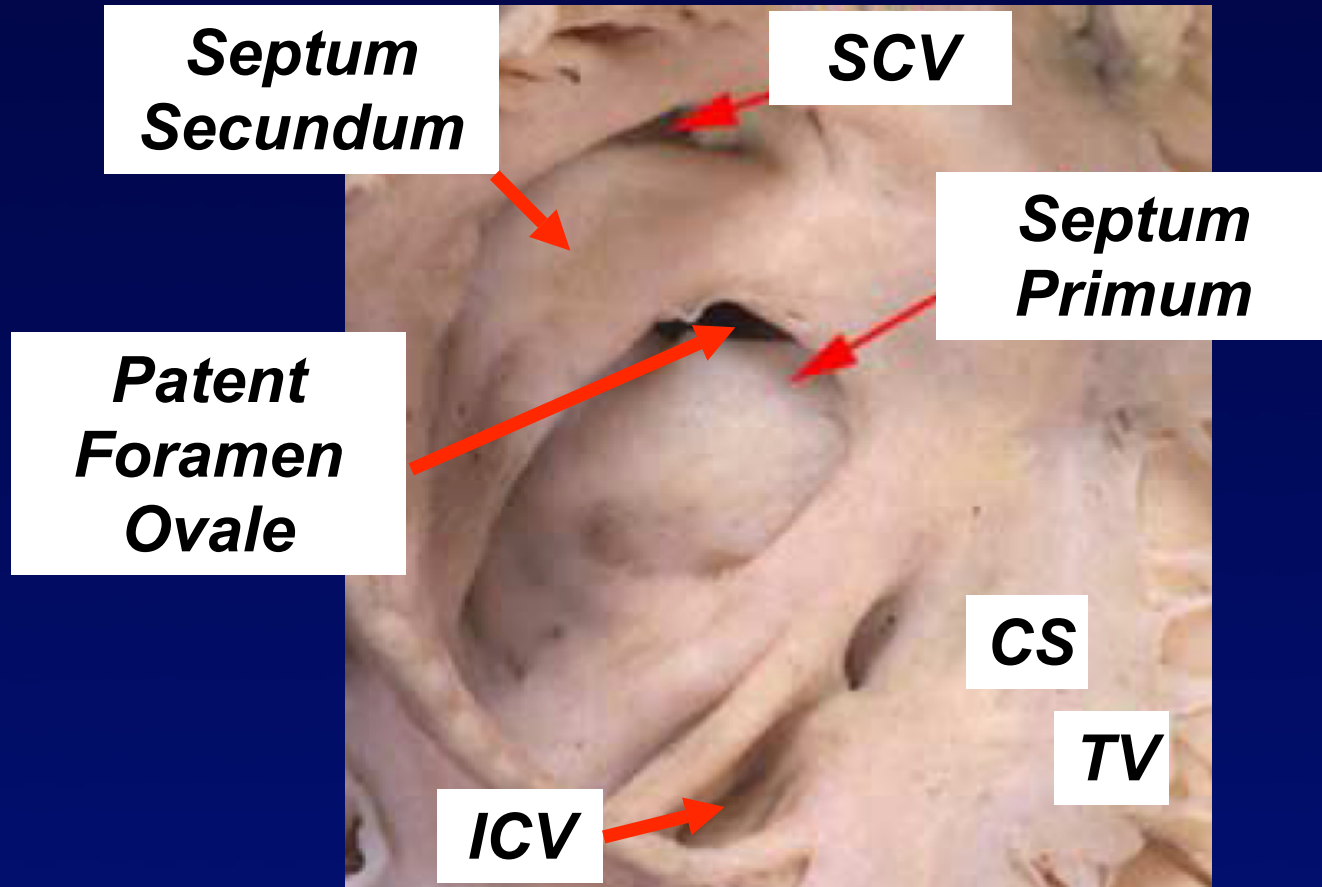
ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



GRUPE HOSPITALIER
BICHAT-CLAUDE BERNARD

***Conflit d'intérêt pour l'année en cours
en rapport avec la présentation***

Consultant pour Amplatzer Medical France

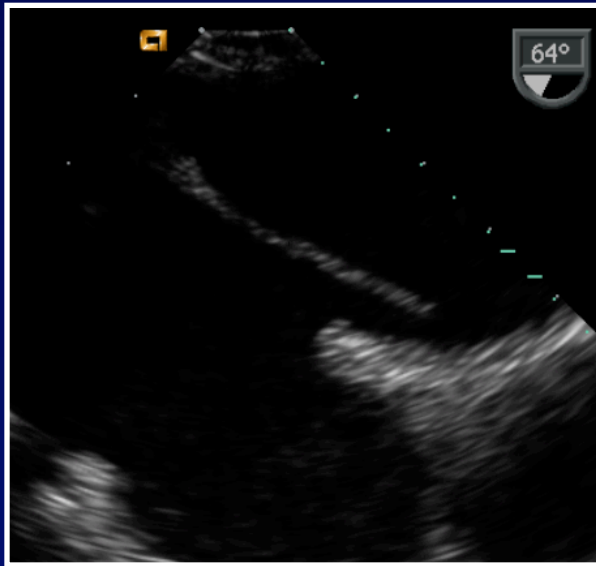


Royal Brompton NHS

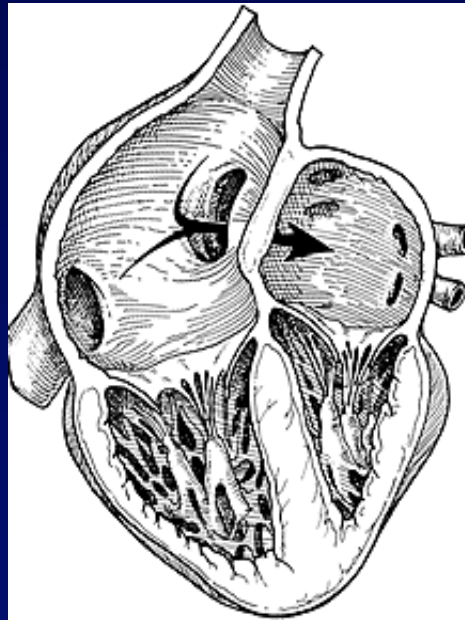
Foramen Ovale Perméable et Embolie Paradoxe

Lien de causalité

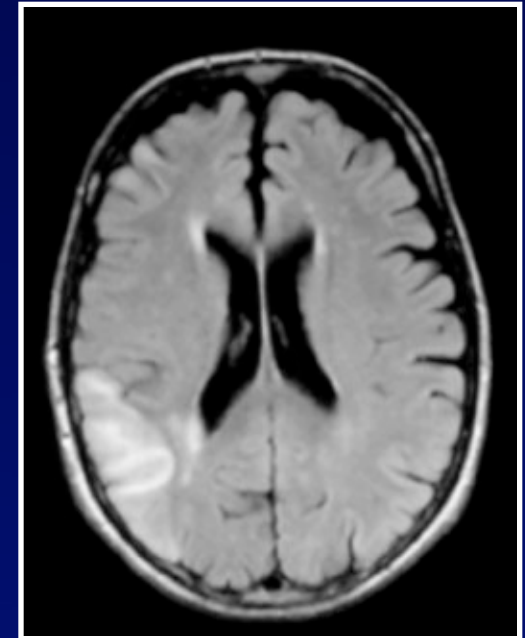
Foramen Ovale Perméable



≈ 15%
population générale



AVC cryptogénique



≈ 30%
AVC ischémiques

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

***Quelle est l'indication non discutable
aujourd'hui :***

participation



CLOSE

CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable
ou anticoagulants versus antiplaquettaires
en prévention des récurrences d'infarctus cérébral

STIC

Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses

- Financement : Ministère de la Santé
- Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

- Neurologie : Jean-Louis Mas (Paris, investigateur principal)
- Cardiologie : Geneviève Derumeaux (Lyon, investigateur principal)

CLOSE

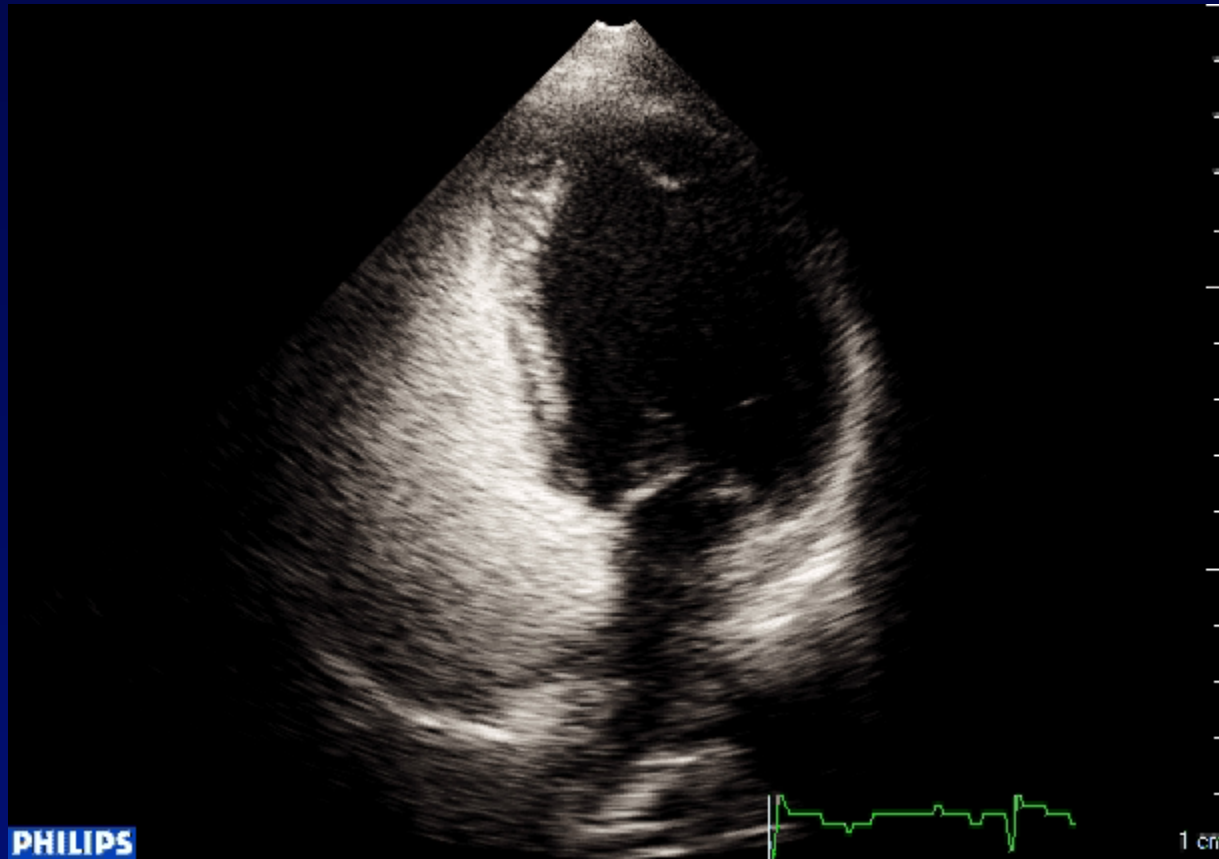
Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récurrences d'infarctus cérébral

Critères d'inclusion

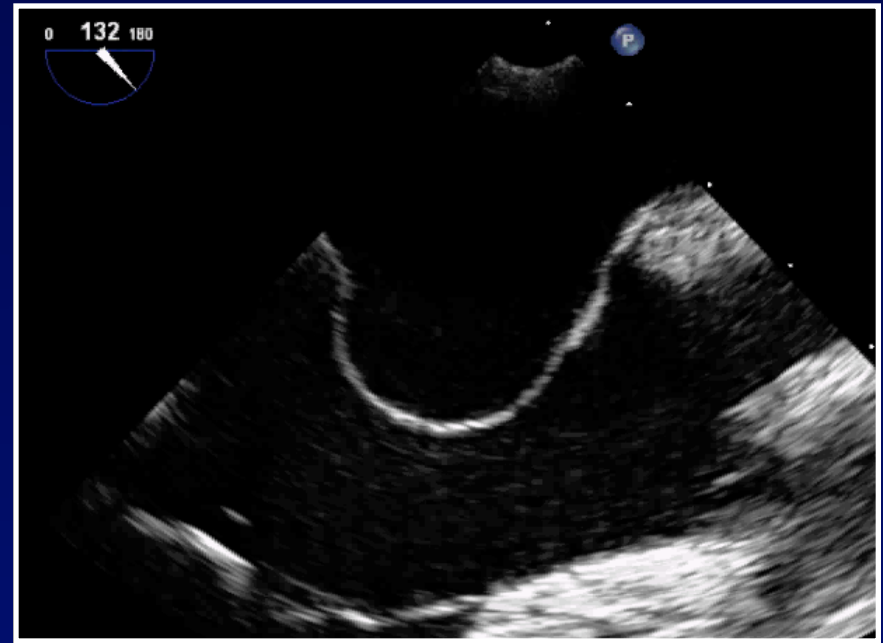
- Premier infarctus cérébral (imagerie anormale) et récent (<6 mois)
- Age : 18-60 ans
- Accident vasculaire cérébral de cause inconnue (cryptogénique)
- Foramen ovale perméable associé :
 - soit à un anévrisme du septum auriculaire (>10 mm excursion)
 - soit à un shunt important (> 30 microbulles) spontané ou provoqué
- Validation des anomalies du septum auriculaire par centre coordonnateur

***Epreuve de contraste positive
avec shunt important***

***Epreuve de contraste positive
avec shunt important***



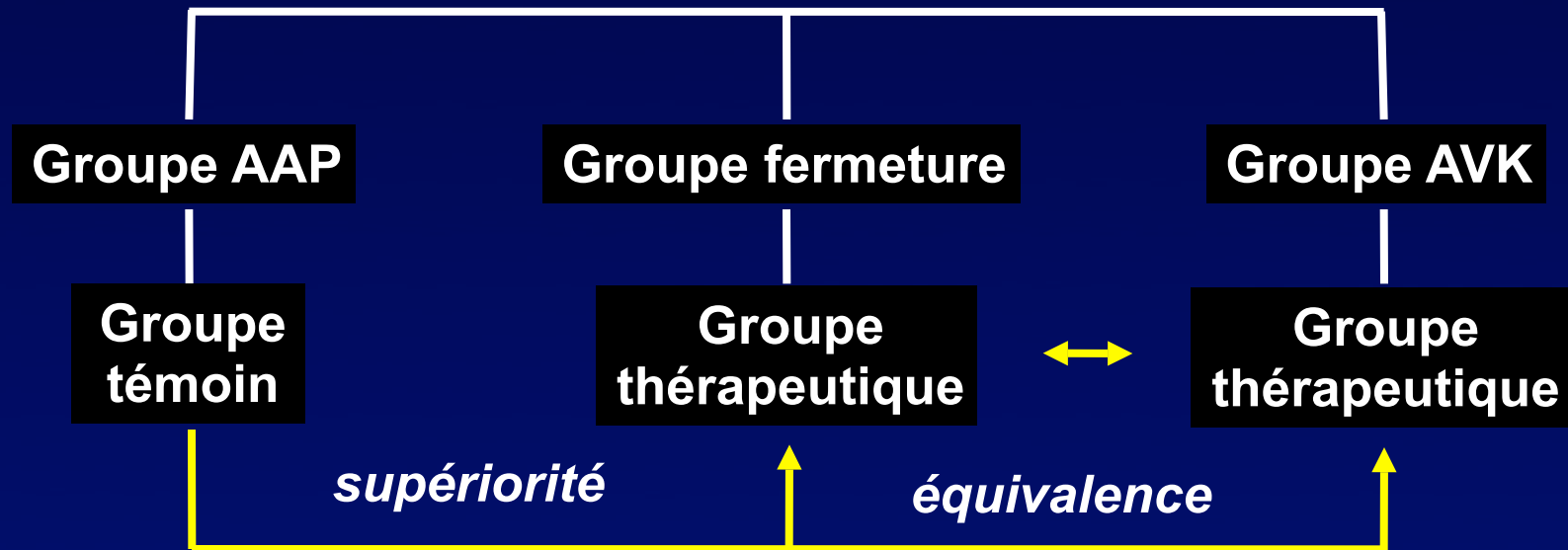
Anévrismes majeurs du septum auriculaire



CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récives d'infarctus cérébral

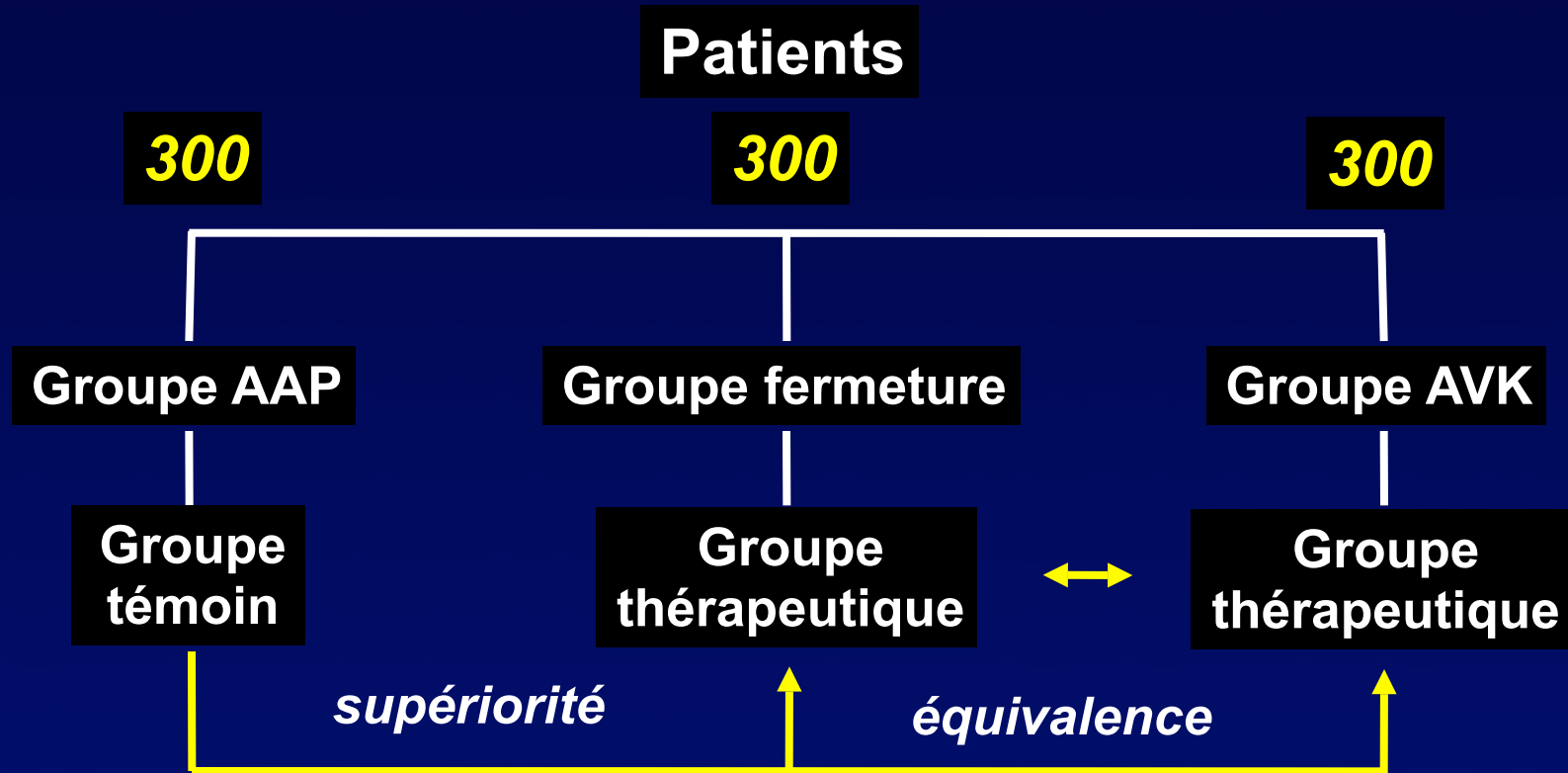
Patients



Critère primaire : AVC fatal ou non

CLOSE

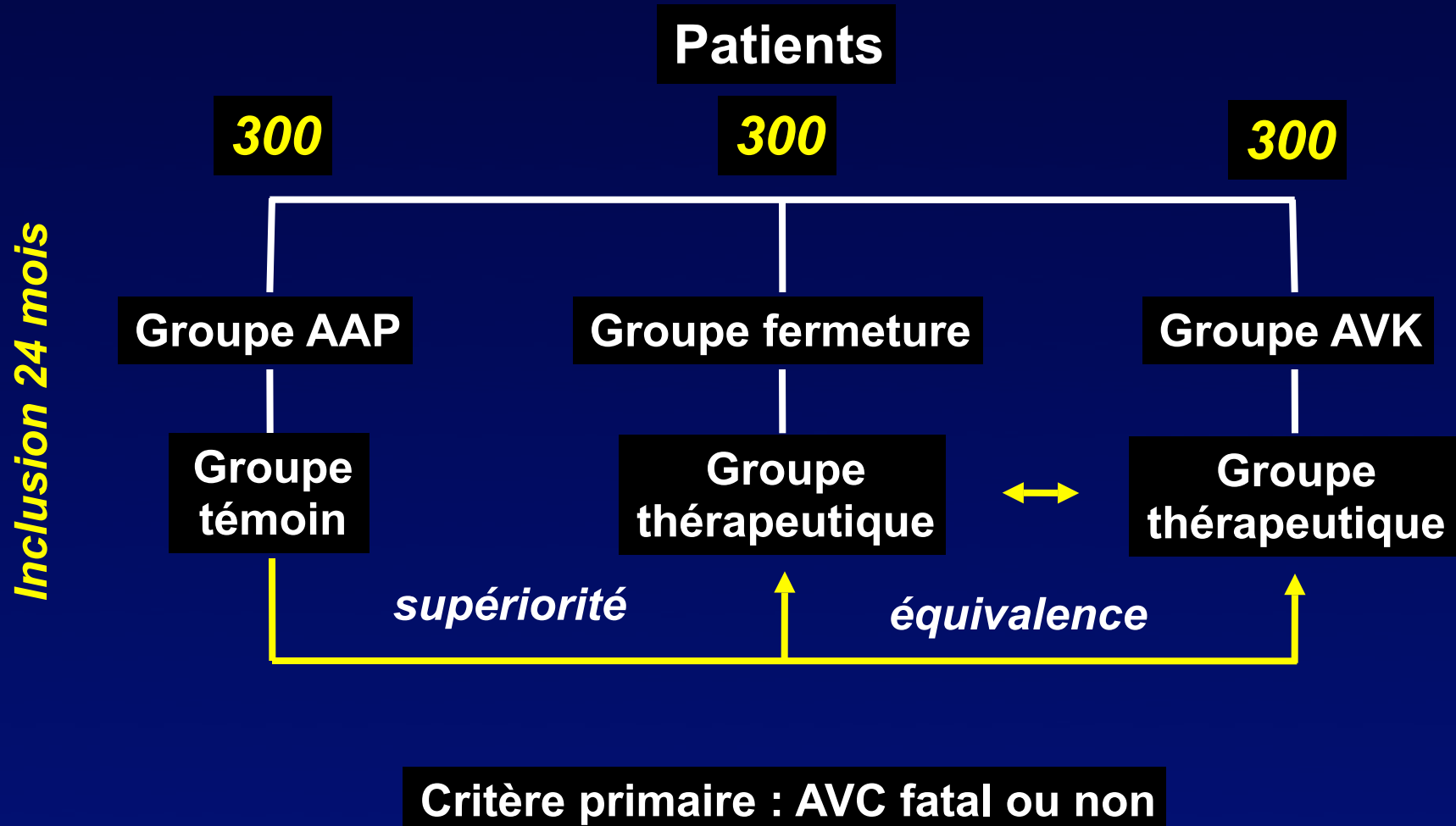
Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récives d'infarctus cérébral



Critère primaire : AVC fatal ou non

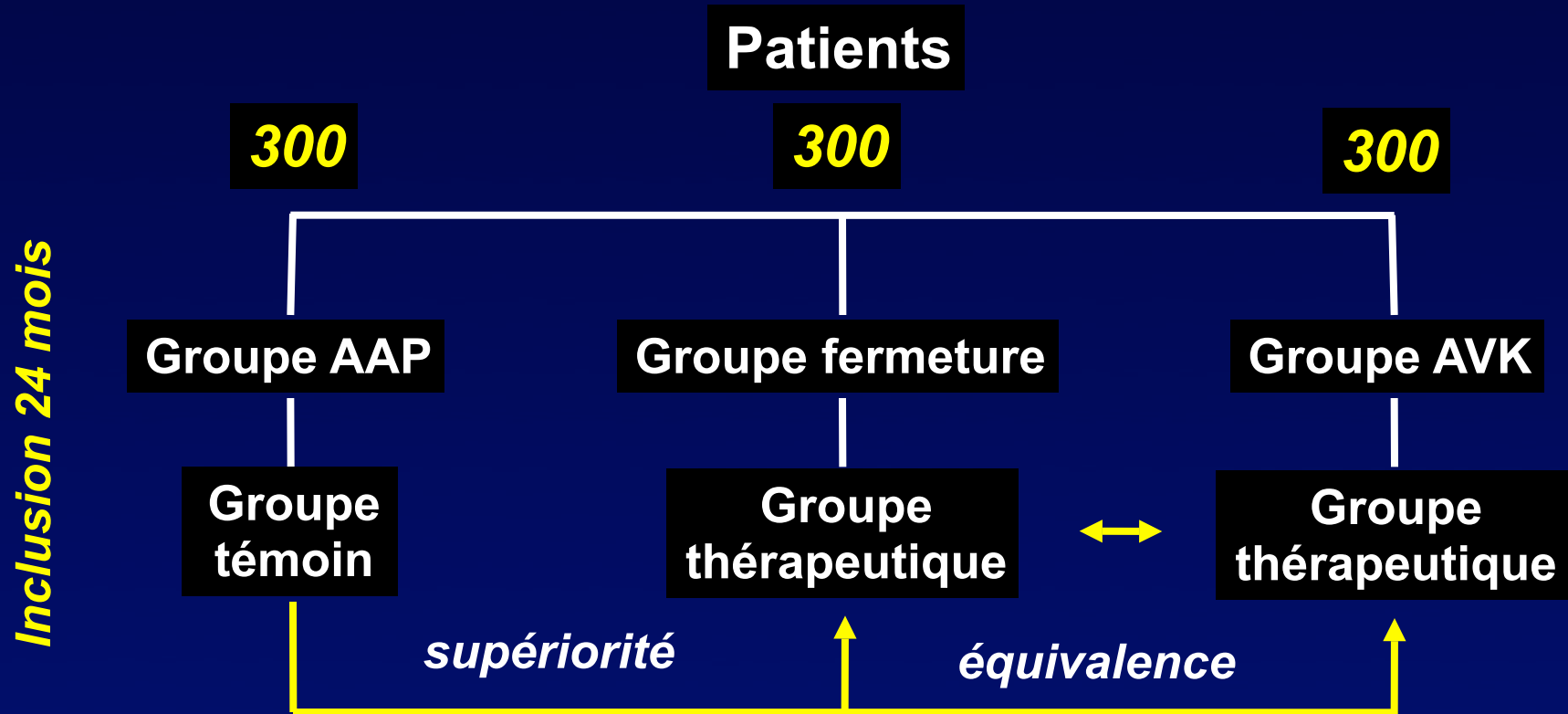
CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récives d'infarctus cérébral



CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récives d'infarctus cérébral



Critère primaire : AVC fatal ou non

Suivi minimum 36 mois

CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récurrences d'infarctus cérébral

Centre participant

- Constitué par (sans unité de lieu obligatoire) :
 - un neurologue
 - un échocardiographe
 - un cardiologue interventionnel
- Le neurologue est responsable du recrutement, de l'évaluation initiale, de l'inclusion et du suivi clinique
- L'échocardiographe est responsable du diagnostic de *foramen ovale* perméable et d'anévrisme du septum interauriculaire
- Le cardiologue interventionnel est responsable du traitement endovasculaire

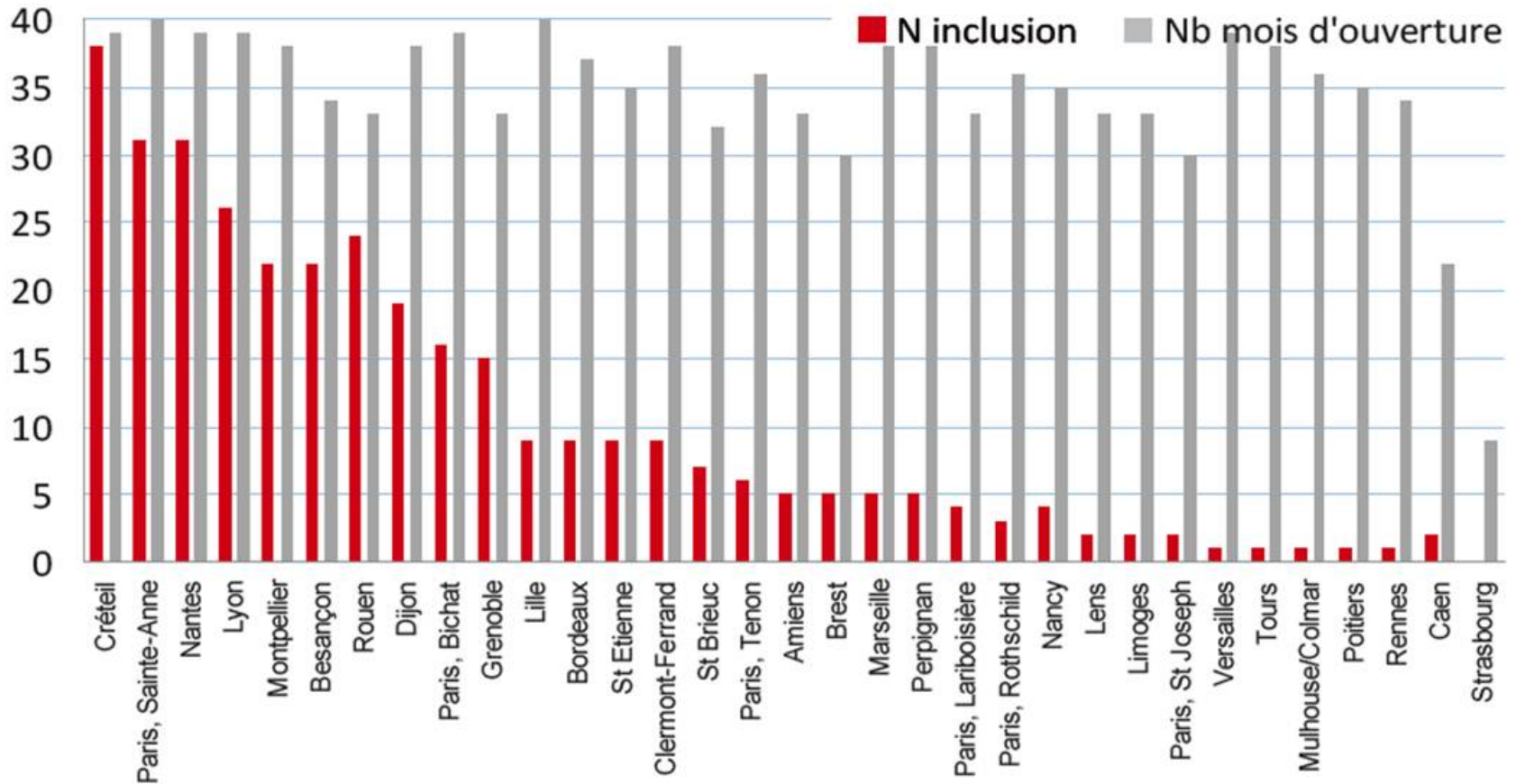
CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récives d'infarctus cérébral

$n = 337$

Centres participants

25 mars 2011



CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récurrences d'infarctus cérébral

Etat des lieux au 31 mai 2011

• Début des inclusions :	décembre 2007
• Nombre d'inclusions :	359
• Nombre de centres ouverts :	33
• Nombre de centres ayant inclus :	32
• Rythme des inclusions :	8.8/mois
• Durée théorique des inclusions :	8.5 ans
• Fin théorique des inclusions :	mai 2016
• Clôture théorique de l'étude :	mai 2019
• Solutions :	?

CLOSE

Fermeture du foramen ovale perméable ou anticoagulants versus antiplaquettaires en prévention des récurrences d'infarctus cérébral

Analyse intermédiaire prévue à la moitié du recrutement

- **Première hypothèse** : si supériorité des 2 traitements sur le groupe contrôle, on teste la non-infériorité entre la fermeture percutanée et les anticoagulants :
 - non-infériorité (+) : essai terminé
 - non-infériorité (-) : bras témoin arrêté, réallocation de l'effectif du bras témoin aux deux autres bras
- **Deuxième hypothèse** : si supériorité non démontrée, l'essai se poursuit avec les trois bras

SCIENCE ADVISORY

Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention

A Call for Completion of Randomized Clinical Trials

A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association
and the American College of Cardiology Foundation

The American Academy of Neurology affirms the value of this science advisory.



J Am Coll Cardiol 2009;53:2014-8



Table. Current Ongoing Clinical Trials on PFO Closure to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke

Trial Name	Device Utilized	Sponsor	Start Date	Projected Completion Date	Estimated Enrollment	For More Information
RESPECT: Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment	Amplatzer PFO occluder	AGA Medical	2003	Study ongoing; completion date not available	500	http://www.strokecenter.org/trials
CLOSURE-I: Evaluation of the STARFlex® Septal Closure System in Patients With a Stroke or TIA Due to the Possible Passage of a Clot of Unknown Origin Through a Patent Foramen Ovale (PFO)	STARFlex® septal closure system	NMT Medical	2003	Study ongoing; no longer recruiting participants	900	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00201461
PC-Trial: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism	Amplatzer PFO occluder	AGA Medical	2000	Study ongoing; projected to complete in December 2007 but has been extended	500	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00166257
Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE)	Any device can be used provided it has been approved by the ad hoc committee of the study	Assistance Publique-Hopitaux de Paris	2007	December 2012	900	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00562289
GORE HELEX™ Septal Occluder for Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Stroke Patients (Gore REDUCE)	GORE HELEX™ septal occluder	WL Gore and Associates	2008	2014	664	http://www.clinicaltrials.gov Identifier # NCT00738894

Causes d' enrôlement difficile dans les études de prévention neurologique

- Opinions individuelles tranchées des praticiens
- Utilisation possible *off label* de prothèses
- Limites et inconvénients du traitement médical
- Réticence à participer aux études randomisées
- Traitement optimal exigé par une population jeune
- Présence de critères d'exclusion pour les études

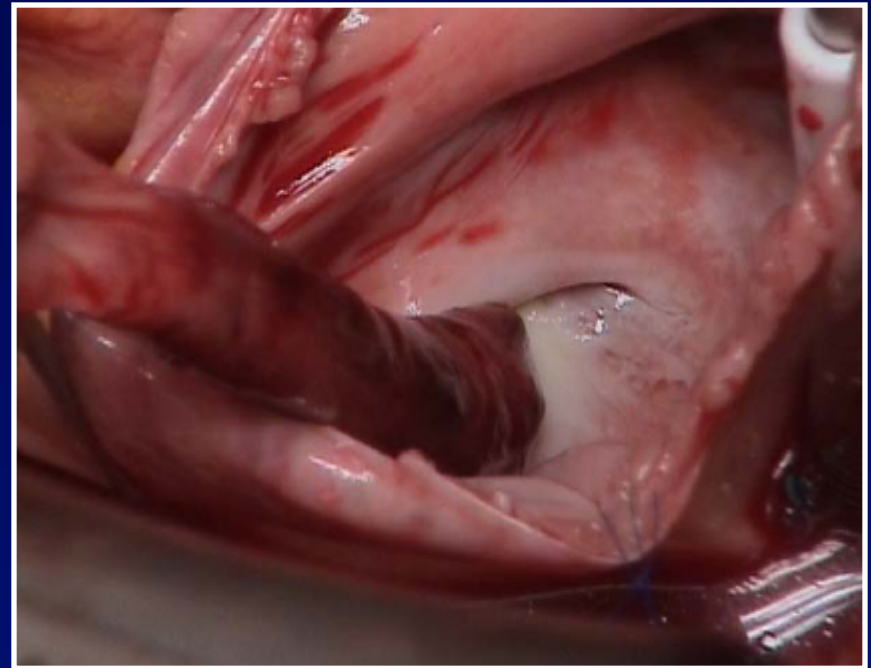
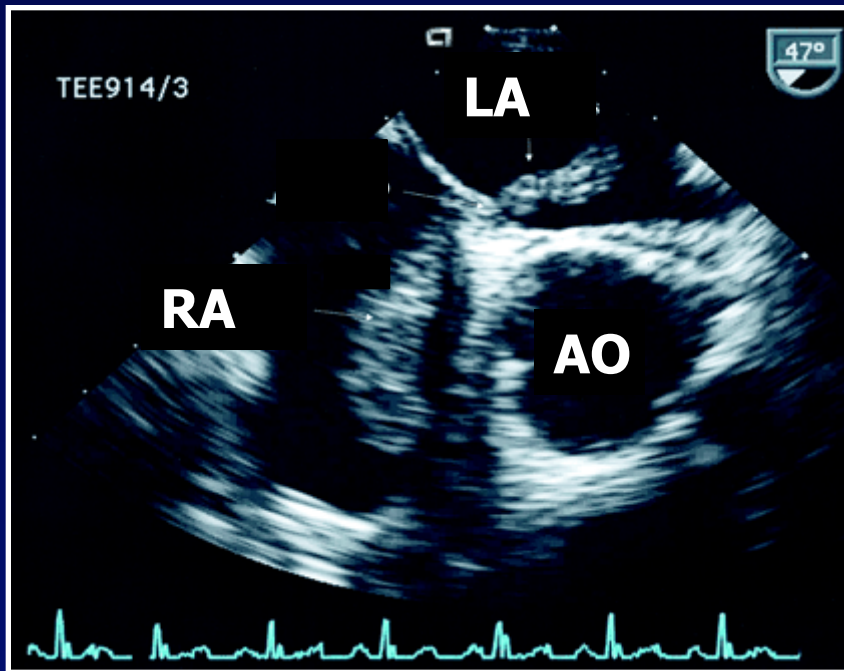
Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Informations sur les indications thérapeutiques en prévention secondaire neurologique

- Littérature (cas, registres, études)
- Recommandations des sociétés savantes :
 - cardiopathies congénitales de l'adulte
 - cardiologie
 - neurologie
- Consensus d'experts
- Avis de la Haute Autorité de Santé

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Cas exceptionnel



Koullias GJ et al. Circulation 2004

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Cas personnels

- < 30ans
- Pas de facteurs de risque
- AVC ischémique
- Thrombose tronc cérébral
- Prise en charge précoce
- Thrombolyse
- Pas ou peu de séquelles
- Bilan exhaustif cardiologique et neurologique
- FOP + ASIA

***Classification des
cardiopathies congénitales
de l'adulte***

PRACTICE GUIDELINE: FULL TEXT

**ACC/AHA 2008 Guidelines for the
Management of Adults With Congenital Heart Disease**

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect
- Atrioventricular septal defect
- Patent ductus arteriosus
- Aortic valves diseases
- Associated disorders of the ascending aorta
- Coarctation
- Right ventricular outflow tract obstruction
- Coronary artery abnormalities
- Pulmonary hypertension/Eisenmenger
- Tetralogy of Fallot
- Dextro-transposition of the great arteries
- Congenitally corrected transposition of the great vessels
- Ebstein's anomaly
- Tricuspid atresia/Single ventricle



ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)



ESC GUIDELINES

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect
- Atrioseptal defect
- Patent ductus arteriosus
- Left ventricular outflow tract obstruction
- Coarctation of the aorta
- Marfan syndrome
- Right ventricular outflow tract obstruction
- Ebstein's anomaly
- Tetralogy of Fallot
- Pulmonary atresia with ventricular septal defect
- Transposition of the great arteries
- Univentricular heart
- Congenitally corrected transposition of the great arteries
- Eisenmenger syndrome and severe pulmonary arterial hypertension

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Recommandations

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
AssociationSM

A Division of American
Heart Association 

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.

The American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons have reviewed this document and affirm its educational content.

Stroke 2011;42;227-276

AHA/ASA Guideline

Table 10. Recommendations for Stroke Patients With Other Specific Conditions

Patent foramen ovale

For patients with an ischemic stroke or TIA and a PFO, antiplatelet therapy is reasonable (*Class IIa; Level of Evidence B*).

There are insufficient data to establish whether anticoagulation is equivalent or superior to aspirin for secondary stroke prevention in patients with PFO (*Class IIb; Level of Evidence B*). (New recommendation)

There are insufficient data to make a recommendation regarding PFO closure in patients with stroke and PFO (*Class IIb; Level of Evidence C*).

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Consensus d'experts

**CONSENSUS SUR LES INDICATIONS DE LA FERMETURE ENDOVASCULAIRE
DU FORAMEN OVALE PERMEABLE APRES UN ACCIDENT ISCHEMIQUE
CEREBRAL**



SOCIETE FRANÇAISE NEURO-VASCULAIRE

SOCIETE FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

JF ALBUCHER (Toulouse)

A COHEN (Paris)

P CHAINE (Paris)

G DERUMEUX (Lyon)

JL Mas (Paris)

JR LUSSON (Clermont-Ferrand)

T. MOULIN (Besançon)

MC MALERGUE (Massy)

G. RODIER (Mulhouse)

C REY (Lille)

Arch Mal Cœur 2007

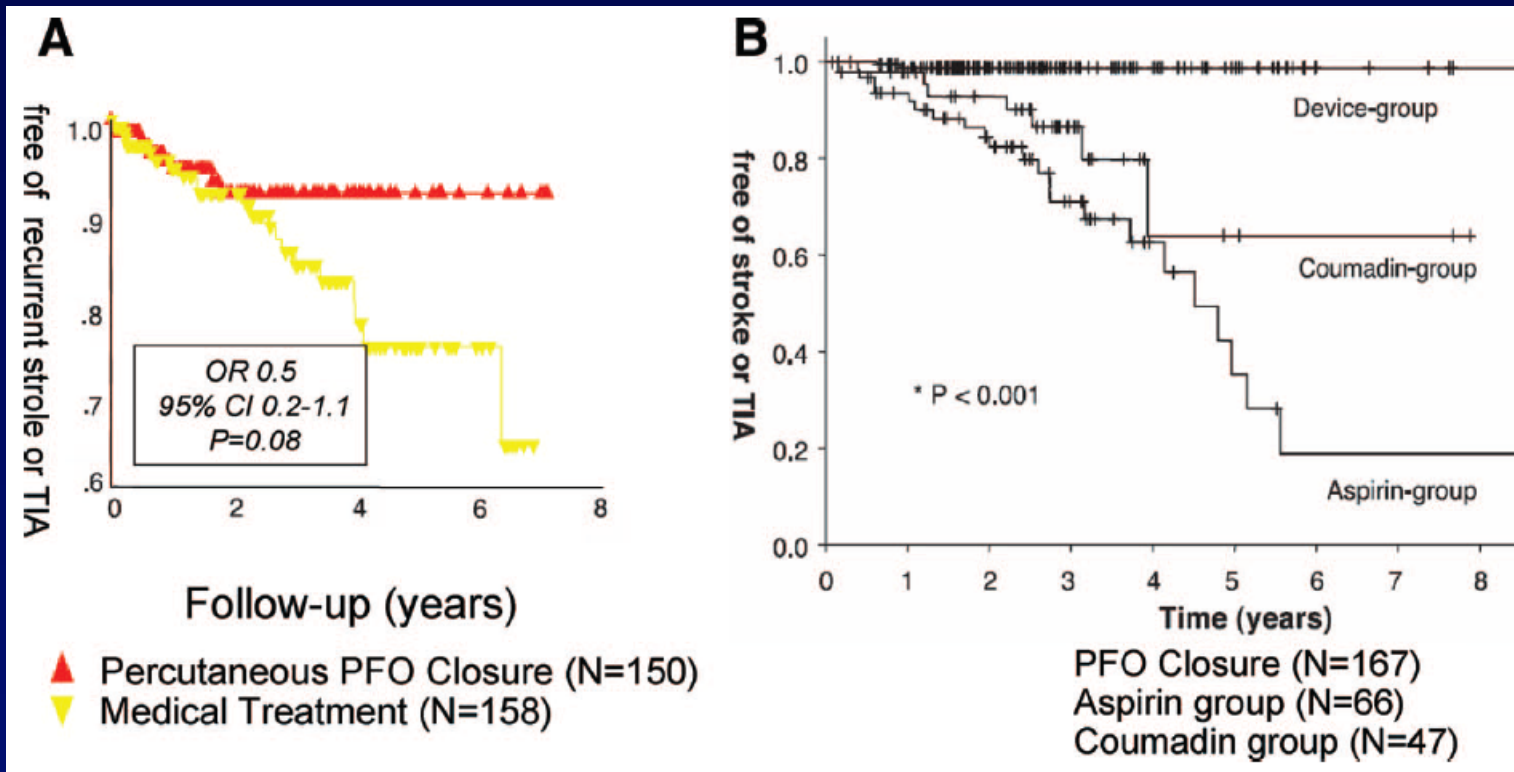
En conséquence, aucune recommandation ferme quant aux indications de la fermeture du FOP après un AIC ne peut être établie. Les propositions suivantes reflètent un consensus d'opinion au sein du groupe de travail :

- La fermeture endovasculaire du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier AIC cryptogénique associé à un FOP isolé (sans ASIA), car, dans les études disponibles, ces patients n'ont pas un risque accru de récurrence par rapport aux patients ayant un AIC cryptogénique non associé à un FOP.
- La fermeture endovasculaire du FOP pourrait être envisagée, chez les patients de moins de 55 ans, dans les cas suivants :
 - FOP avec ou sans ASIA et AIC cryptogénique récurrent sous traitement anticoagulant bien conduit ou contre-indication à ce traitement,
 - FOP avec ou sans ASIA et maladie thrombo-embolique veineuse à haut risque de récurrence thrombotique,
 - FOP avec ASIA et refus du traitement anticoagulant par le patient.

Registres

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Comparaisons non randomisées



Windecker S et al. JACC 2004

Schuchlenz HW et al. Int J Cardiol 2005

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Etude randomisée



- ***Prospective, multi-center, randomized, open-label, two-arm superiority trial***
- ***Study population:*** patients 60 years old or younger with a cryptogenic stroke or TIA and a PFO documented by TEE
- ***Composite primary endpoint :***
 - 2-year incidence of stroke or TIA
 - all mortality cause for the first 30 days

NMT Medical

CLOSURE I
Investigating the PFO Stroke Connection



Randomization
1 : 1
***n* = 909**

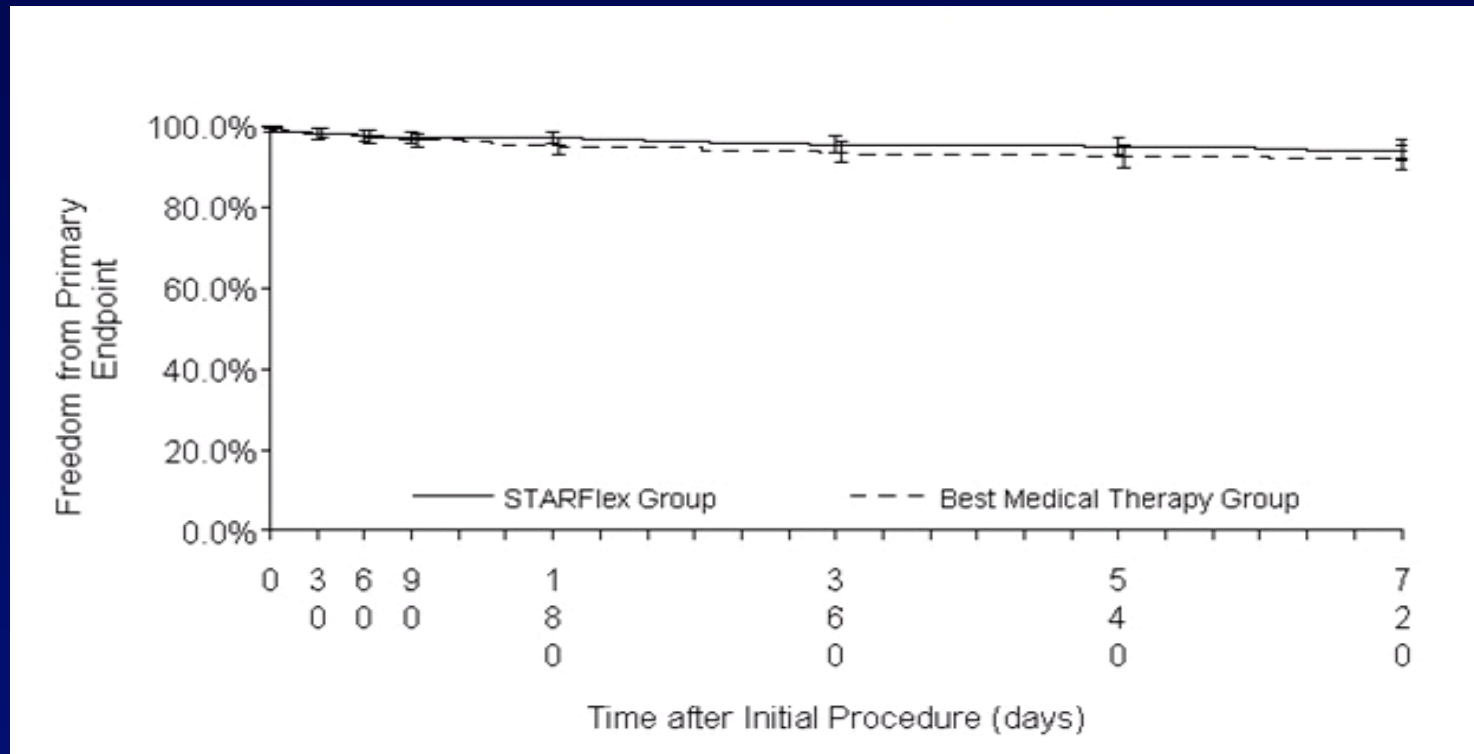
STARFlex® (NMT)
Percutaneous closure
Aspirin + Clopidogrel 6 months
Aspirin 18 months
***n* = 447**

Best medical therapy
24 months
Aspirin or Warfarin
or combination
***n* = 462**

Between June, 2003 and October 24, 2008,
909 patients were randomized at 87 sites in the United States and Canada



2-Year Composite Primary Endpoint 5.9% (STARFlex group) vs 7.7% (medical group) : NS

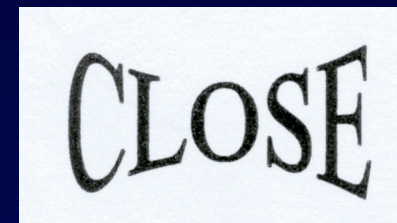




2-Year Incidence of Stroke and TIA

	STARFlex n = 447	Medical n = 462	Adjusted P value*
Stroke	3.1%	3.4%	0.77
TIA	3.3%	4.6%	0.39

*Adjusting performed using Cox Proportional Hazard Regression and adjusting for related patient characteristics including: age, atrial septal aneurysm, prior TIA/CVA, smoking, hypertension, hypercholesterolemia



Type étude	supériorité / traitement médical optimal	supériorité / traitement antiplaquettaire
Puissance	n = 909 (1600 prévus)	n = 900
Inclusions	2/centre/an	3.2/centre/an
Bilan exhaustivité	++	+++
Validation écho	-	+
Critère sélection	AVC et/ou AIT	AVC
Critère jugement	AVC et/ou AIT	AVC
Durée suivi	24 mois	36 mois

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

***Un changement intervenu en 2009
a modifié l'activité***

Fermeture du *Foramen Ovale* Perméable par voie veineuse transcutanée

Platypnée-orthodéoxie: dans cette indication, le service rendu est considéré suffisant. L'avis de la HAS sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable**.

Prévention secondaire d'accident ischémique cérébral, traitement de la migraine, ou prévention secondaire d'accident de décompression : dans ces indications, le service attendu est considéré comme non encore déterminé. Par conséquent, l'avis de la HAS est pour la prévention secondaire d'accident ischémique cérébral chez les patients porteurs d'un *foramen ovale perméable* et d'un anévrisme du septum interauriculaire, **favorable en tant qu'acte en phase de recherche clinique, défavorable dans les autres situations**.

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

La nomenclature CCAM sur
la fermeture des communications interatriales

Nomenclature - CCAM version 17 - octobre 2009

CCAM

Classification Commune
des Actes Médicaux

A. – INSCRIPTION DES ACTES SUIVANTS



CODE	TEXTE
DASF005 [A, F, P, S, U, 7]	<p>04.06.01.01 Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial</p> <p><u>Fermeture d'un foramen ovale perméable</u>, par voie veineuse transcutanée</p> <p>Avec ou sans: mesure des pressions intracardiaques</p> <p>Indication: <u>platypnée-orthodéoxie</u> chez un patient sous oxygénothérapie au long cours</p> <p>Formation: définie par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Environnement: défini par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Facturation: établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie</p> <p>Anesthésie (DZQM003, GELE001)</p>

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Document du Dr P Guérin (CHU Nantes)

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

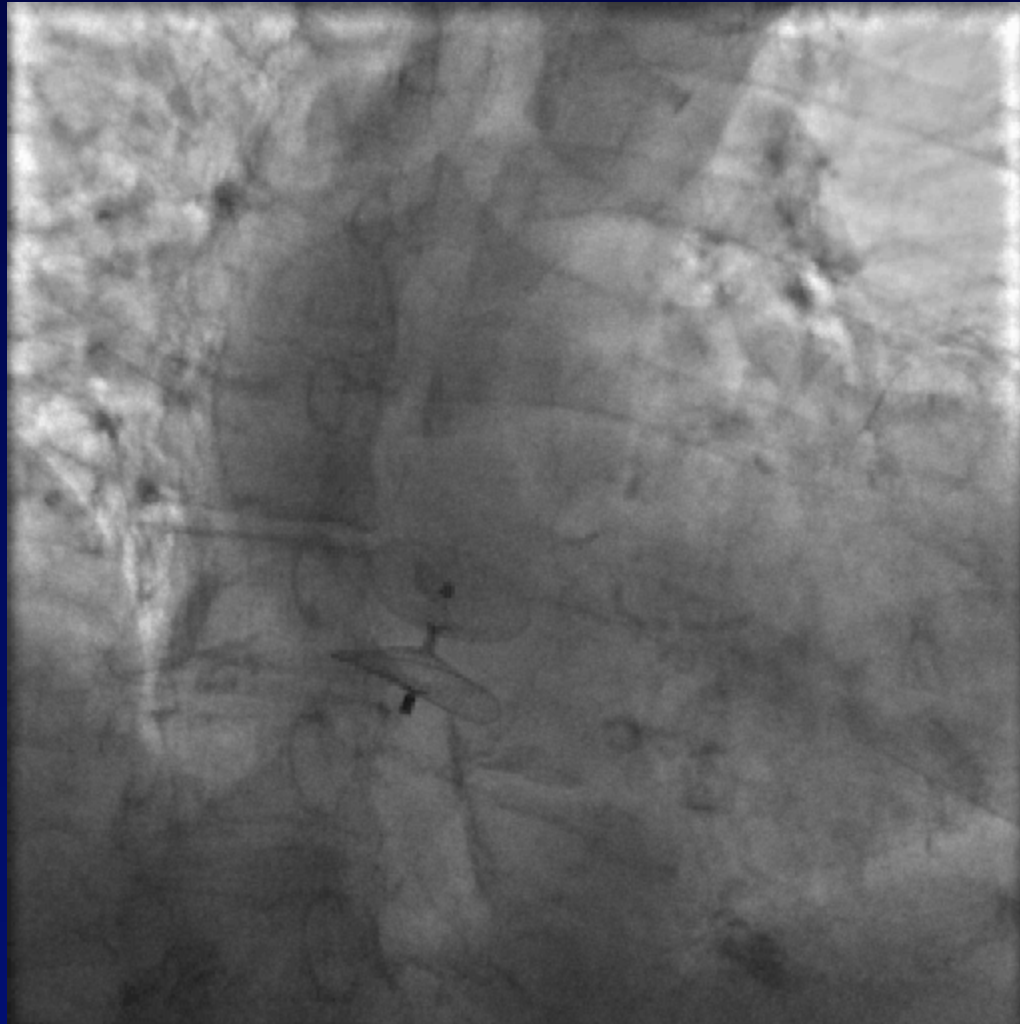


Document du Dr P Guérin (CHU Nantes)

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Document du Dr P Guérin (CHU Nantes)

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables



Document du Dr P Guérin (CHU Nantes)

4. Modification de note

CODE	TEXTE
DASF004 [A, F, P, S, U, 7]	<p>04.06.01.01 Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial</p> <p><u>Fermeture d'une communication interatriale, par voie veineuse transcutanée</u></p> <p>Avec ou sans : mesure des pressions intracardiaques</p> <p><u>A l'exclusion de : fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée (DASF005)</u></p> <p>Formation : définie par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Environnement : défini par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Facturation : cet acte ne peut pas être facturé dans les indications suivantes : prévention d'accident ischémique cérébral transitoire, migraine, accidents de décompression.</p> <p>Etablissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie</p>

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

***Continue-t-on à fermer les FOP
en France en dehors
du syndrome platypnée-orthodéoxie***

Statistiques PMSI

Fermeture d'une communication interatriale par voie percutanée en France en 2009

$n \approx 1350$

- nombre de fermeture de CIA ≈ 700
- nombre de fermeture de FOP ≈ 650

Statistiques PMSI

Actes thérapeutiques au niveau de la cloison atriale par voie percutanée en France en 2010

n = 1200 (-12%)

- acte classant DASF 004
fermeture d'une communication interatriale
- acte classant DASF 005
fermeture d'un foramen ovale perméable

1000

200

Statistiques PMSI

Estimation de fermeture percutanée de *foramen ovale perméable* en France en 2010 en prévention secondaire neurologique

1000 - 700

= 300

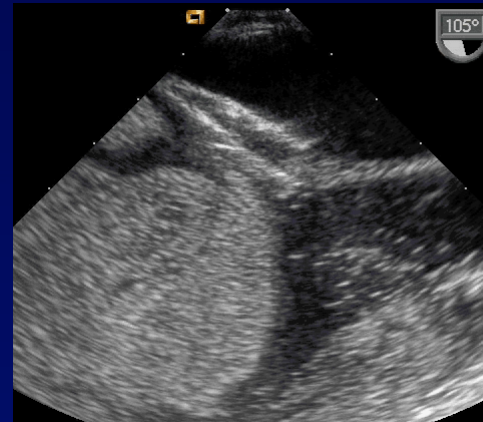
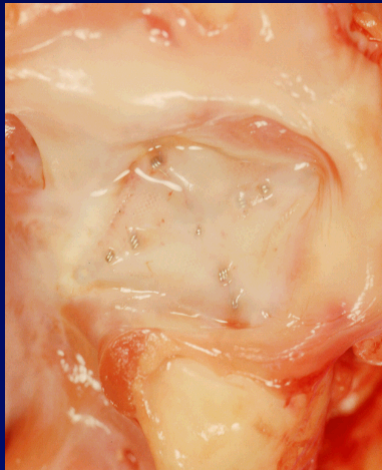
200 - 100

= 100

= 400 vs 550 (2009)
(- 27%)

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Nos indications actuelles



Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Les pathologies *potentiellement* liées à un *foramen ovale* perméable

	Lien de causalité	Agent en cause
▪ Embolie paradoxale	Possible	Thrombus
▪ Accident de décompression	Probable	Bulle
▪ Migraine	Incertain	Neuromédiateur

Indications for PFO closure

411 pts: from 2001 to 2010

Pathology	n	
• Stroke	341	83%
• Hypoxemia	26	
• Divers	23	
• Peripheral embolism	20	
• Carcinoid syndrome	1	
• Migraine	0	

Bichat Hospital

Jean-Michel Juliard, Eric Brochet, Pierre Aubry



Indications actuelles au CH BICHAT

FOP et embolie paradoxale (AVC cryptogénique < 60 ans)*

- | | |
|--|------------|
| • FOP isolé | AAP |
| • FOP + ASA | AAP ou AVK |
| • FOP + autre localisation en imagerie | fermeture |
| • FOP + récurrence sous AAP ou AVK | fermeture |
| • FOP + épisode thromboembolique veineux | fermeture |
| • FOP sous AVK avec désir ou nécessité d'arrêt | fermeture |

* En dehors des patients pouvant être inclus dans l'étude CLOSE



Indications actuelles au CH BICHAT

Autres situations

FOP et plongée

- accident de décompression + FOP
- FOP + ASA + activité professionnelle

cas par cas
cas par cas

FOP et shunt droit-gauche

- sans élévation des pressions droites
- avec élévation des pressions droites

fermeture
cas par cas

FOP et migraine

non indication

Fermeture percutanée des *foramen ovale* perméables

Activité en Europe en 2008

• Italie	n = 1870	31.2/million habitants
• Allemagne	n = 1965	23.9/million habitants
• Royaume-Uni	n = 805	13.2/million habitants
• France	n = 600	10.9/million habitants

Source industrie

FIN