

# Fermeture d'auricule gauche

Pour quel bénéfice ?

Pour quels patients ?

Pr Philippe Le Corvoisier

CHU Henri Mondor

# Conflits d'intérêts

Boston Scientific (unrestricted research grants)

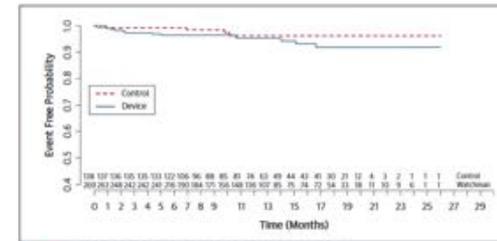
St. Jude Medical (unrestricted research grants)

# Une procédure qui se démocratise Peu d'études randomisées

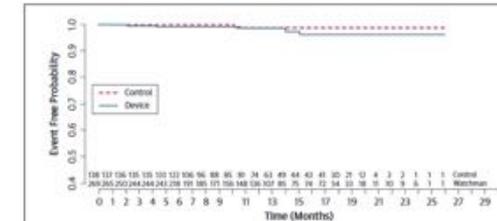
## PROTECT-AF

	Intervention group		Control group		Rate ratio (Intervention/ control [95% CrI])	Posterior probabilities	
	Events/ patient- years	Observed rate (events per 100 patient-years [95% CrI])	Events/ patient- years	Observed rate (events per 100 patient-years [95% CrI])		Non-inferiority	Superiority
<b>ITT population*</b>							
Primary efficacy†	21/694.1	3.0 (1.9-4.5)	18/370.8	4.9 (2.8-7.1)	0.62 (0.35-1.25)	>99.9%	90.0%
Ischaemic stroke	15/694.6	2.2 (1.2-3.5)	6/372.3	1.6 (0.6-3.0)	1.34 (0.60-4.29)	71.8%	20.1%
Cardiovascular/ unexplained death	5/708.4	0.7 (0.2-1.5)	10/374.9	2.7 (1.2-4.4)	0.26 (0.08-0.77)	>99.9%	99.3%
Haemorrhagic stroke	1/708.4	0.1 (0.0-0.5)	6/373.4	1.6 (0.6-3.1)	0.09 (0.00-0.45)	>99.9%	99.8%
Systemic embolism	2/707.8	0.3 (0.0-0.8)	0/374.9	0	-	-	-
All stroke	16/694.6	2.3 (1.3-3.6)	12/370.8	3.2 (1.6-5.2)	0.71 (0.35-1.64)	99.3%	76.9%
All-cause mortality	21/708.4	3.0 (1.9-4.5)	18/374.9	4.8 (2.8-7.1)	0.62 (0.34-1.24)	>99.9%	90.7%
Primary safety‡	49/658.8	7.4 (5.5-9.7)	16/364.2	4.4 (2.5-6.7)	1.69 (1.01-3.19)	-	-
<b>Successfully treated population§</b>							
Primary efficacy	11/593.6	1.9 (1.0-3.2)	12/370.2	4.6 (2.6-6.8)	0.40 (0.19-0.91)	>99.9%	98.6%
Primary safety	9/592.1	1.5 (0.7-2.8)	16/363.6	4.4 (2.5-6.7)	0.35 (0.15-0.80)	-	-

## PREVAIL



**Composite endpoint**  
 1.07 [0.57 -1.89]



**Stroke or SE > 7 days**  
 0.0053 (0.0190-0.0273)  
 Non-inférieur

### ➤ Design de ces études :

- Fermeture de l'auricule gauche (FAG) vs AVK
- Population à niveau de risque TE modéré (comparé aux registres)

### ➤ Patients inclus dans PROTECT-AF et PREVAIL : tous éligibles aux anticoagulants

# Paradoxe des essais randomisés

Liste des Actes et Prestation  
(JO du 16/02/2016)

Fermeture de l'appendice atrial [auriculaire] gauche par voie veineuse transcathédrique et voie transseptale par guidage échographique-doppler par voie transoesophagienne

Avec ou sans : injection de produit de contraste

Indication :

- prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants valide en concertation pluridisciplinaire.

- le refus des traitements anticoagulants oraux ne constitue pas une indication.

Avis HAS du 9 juillet 2014

Contre-indication :

- enfants  
- thrombus intracardiaque

Formation : selon avis de la HAS du 9 juillet 2014

Environnement : selon avis de la HAS du 9 juillet 2014

➤ Indication FAG en France :  
contraindication aux  
anticoagulants

➤ Patients en impasse  
thérapeutique, pas d'alternative



➤ Aucun essai randomisé dans cette  
population

➤ Question : quelles preuves d'une réduction  
du risque TE par la FAG chez ces patients  
fragiles et à haut risque hémorragique?

# Données issues des registres

## Réduction du risque TE

Multicentre experience with ACP : **-59 %**

ASAP : **-77 %**

EWOLUTION : **-84 %**

## Limitations

Comparatif : données historiques

Basées sur des effectifs limités

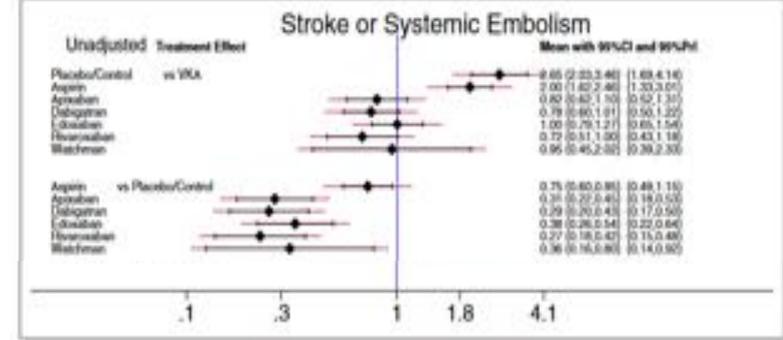
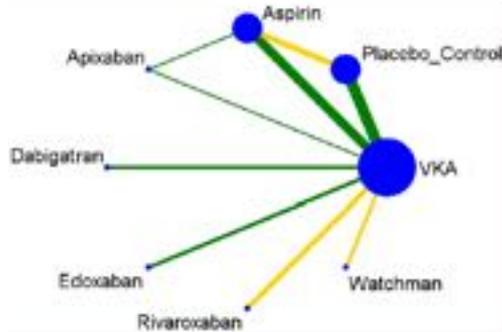
Effet des anti-thrombotiques prescrits ?

## Risque TE attendu (cohortes historiques)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> /VASc Score	Number of TE Events	TE Rate During 1 y (95% CI)
0	0	0% (0.0)
1	1	0.6% (0.0-3.4)
2	3	1.6% (0.3-4.7)
3	6	3.9% (1.7-7.6)
4	4	1.9% (0.5-4.9)
5	3	3.2% (0.7-9.0)
6	2	3.6% (0.4-12.3)
7	2	5.0% (1.0-26.0)
8	1	11.1% (0.3-45.3)
9	1	30.0% (2.5-100)
Total	25	P Value for trend <0.001

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Score	No. of Patients (n = 1733)	No. of Strokes (n = 94)	NRAF Adjusted Stroke Rate, (95% CI)†
0	120	2	1.0 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	18.2 (10.5-27.4)

# Métanalyse en réseau Watchman vs placebo



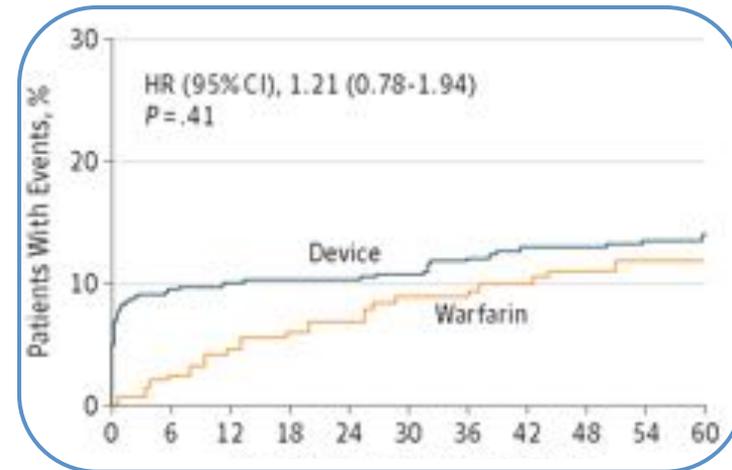
- **Méta-analyse en réseau** : combiner plusieurs essais pour hiérarchiser l'efficacité des traitements dans un domaine thérapeutique
- Réduction du risque d'AVC ou d'embolie systémique de **64 à 76 % vs placebo**



Arguments indirects confirment une réduction du risque TE après FAG  
 Degré de réduction reste à préciser (RCT)

# Peu de données sur la sécurité à long terme

- **Durée de suivi** des principaux registres : 12 à 14 mois
- Peu d'expérience sur le **devenir** de ces dispositifs sur plusieurs années
- Problématique pour un dispositif dont la mise en place est définitive
- Quelques cas d'**érosion/perforation tardives** ont été rapportés
- **“4-year PROTECT-AF experience”** (suivi moyen :  $3.8 \pm 1.7$  ans)
  - Fréquence des complications non-significativement différente du groupe contrôle à 4 ans
  - Distribution bimodale des complications



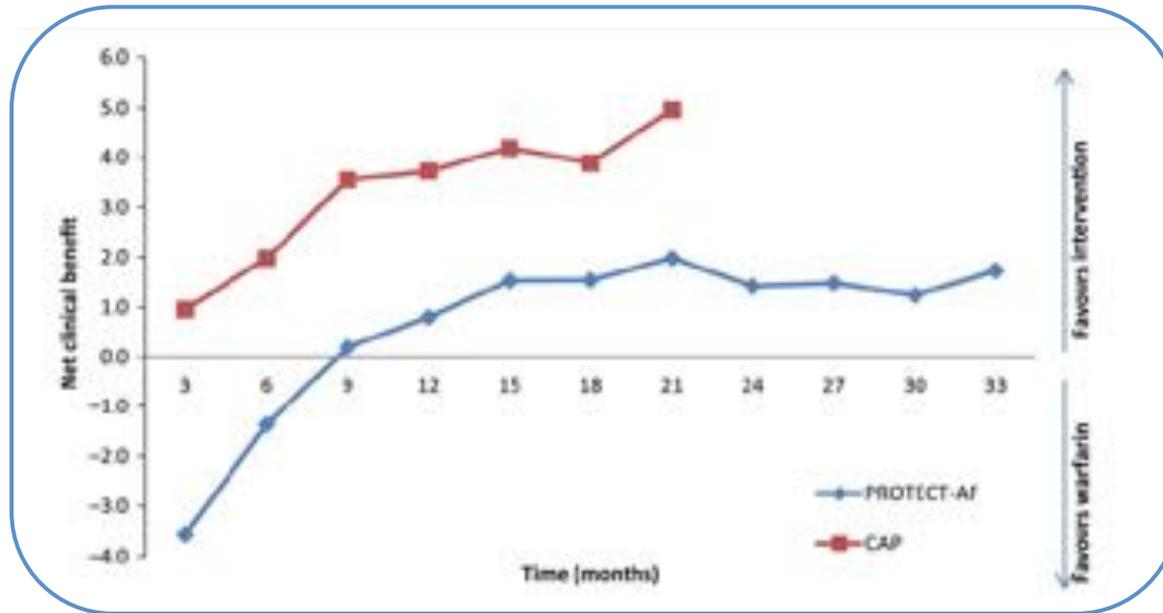
# Nécessité d'une étude prolongée randomisée chez les patients contraindiqués aux anticoagulants

**Assessment of the WATCHMAN™ Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO)**

<p>This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)</p> <p>Verified March 2017 by Boston Scientific Corporation</p> <p><b>Sponsor:</b> Boston Scientific Corporation</p> <p><b>Information provided by (Responsible Party):</b> Boston Scientific Corporation</p>	<p><b>ClinicalTrials.gov identifier:</b> NCT02928497</p> <p>First received: October 5, 2016 Last updated: March 9, 2017 Last verified: March 2017 <a href="#">History of Changes</a></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- **Design** : étude internationale, multicentrique, randomisée (888 patients)
- **Objectif** : sécurité et efficacité de la FAG (Watchman®) chez des patients
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2
  - non-éligible à un traitement anticoagulant
- Watchman® vs antiagrégant plaquettaire/absence d'anti-thrombotique
- **Critère d'évaluation** : délai avant le premier épisode thromboembolique (durée de suivi 5 ans)

# Evaluation du contexte clinique global



- Le **bénéfice individuel net** augmente avec le temps
- Potentiellement négatif dans certaines études les premiers mois (expérience)
- Patients avec un **pronostic sombre** à court terme : bénéfice clinique limité de la FAG

# Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure

José Ramón López Mínguez,<sup>1</sup> Juan Manuel Nogales Asensio,<sup>1</sup>  
Javier Elduayen Gragera,<sup>1</sup> Marco Costa,<sup>2</sup> Ignacio Cruz González,<sup>3</sup>  
Federico Gimeno de Carlos,<sup>4</sup> José Antonio Fernández Díaz,<sup>5</sup> Victoria Martín Yuste,<sup>6</sup>  
Raúl Moreno González,<sup>7</sup> Antonio Domínguez-Franco,<sup>8</sup> Amparo Benedicto Buendía,<sup>9</sup>  
Jesús Herrero Garibi,<sup>10</sup> Felipe Hernández Hernández,<sup>11</sup> Vasco Gama Ribeiro<sup>12</sup>

Table 2 Raw clinical events and echocardiographic findings during follow-up in 158 successfully implanted patients

Clinical events	
Death	17 (10.8%)
Major bleeding	9 (5.7%)
Minor relevant bleeding	7 (4.4%)
Total bleeding events	16 (10.1%)
Stroke/TIA	7 (4.4%)
Some event	30 (19.2%)
Echocardiographic findings	
Device thrombus	13 (8.2%)
Small residual ASD	18 (11.4%)
Leak	13 (8.2%)

ASD, atrial septal defect; TIA, transient ischemic attack.

- Mortalité élevée à 2 ans : 10,8%
- Décès à 90% d'origine non cardiovasculaire

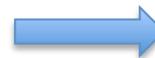
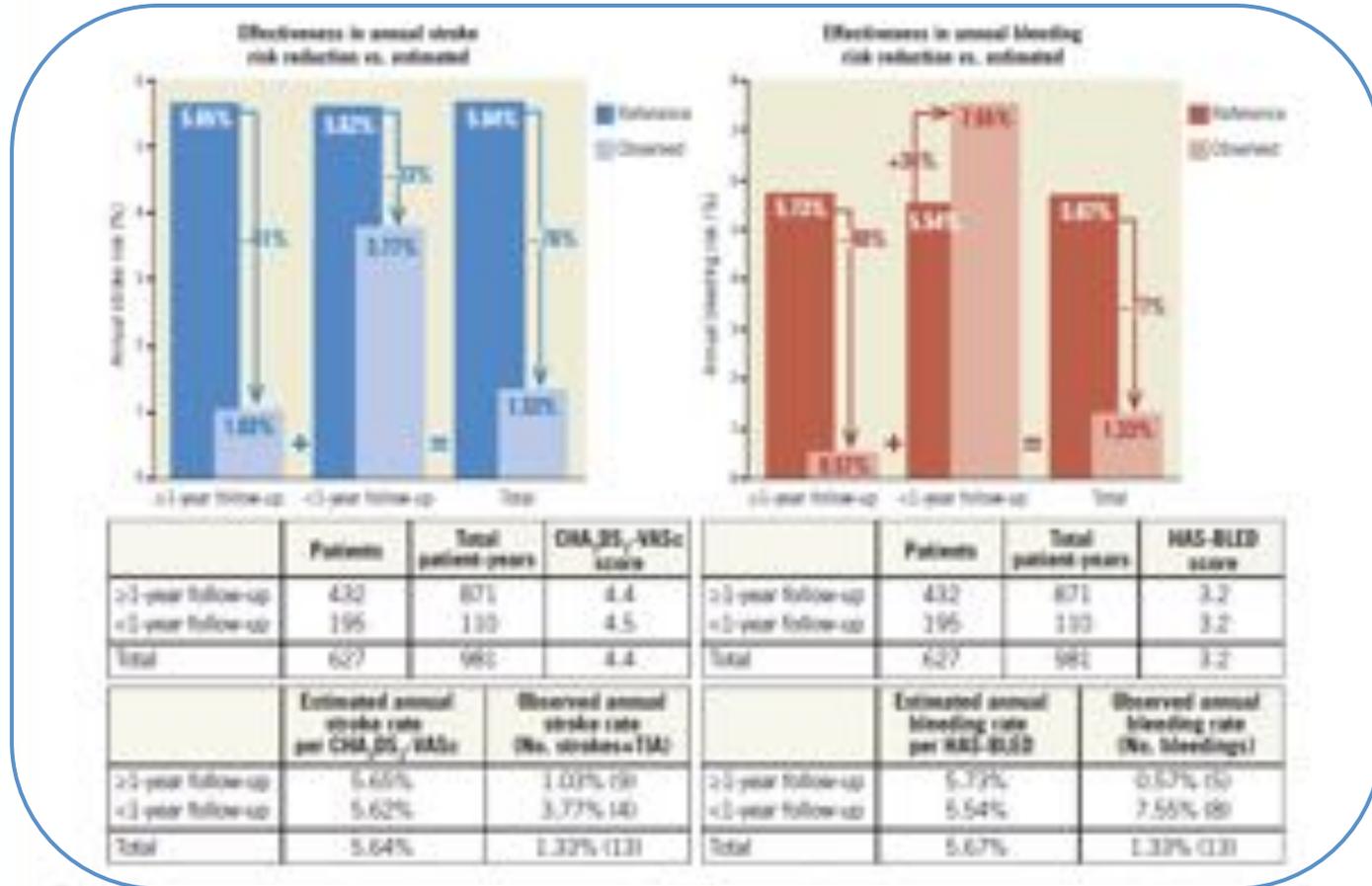
# Evaluation du contexte clinique

- **Evaluation pré-procédurale** : étape importante pour déterminer l'éligibilité d'un patient avant une procédure de FAG en appréciant le contexte clinique globale.
- Perspectives : évaluation combinée d'**index de fragilité** et de score de risques thromboemboliques

# Conclusion

- L'indication actuelle de la FAG ciblant les patients à haut risque TE/ Hémorragiques paraît justifiée
- Données convergentes et encourageantes pour la prévention des événements TE chez ces patients
- Mais il paraît nécessaire de renforcer le niveau de preuve par des essais randomisés contrôlés dans cette population spécifique
- Une évaluation du statut clinique global de ces patients est importante avant de poser l'indication de FAG

# Multicentre experience with ACP



Réduction du risque hémorragique avec le temps