



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SERVICE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS

Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée

(évaluation de l'acte professionnel et des dispositifs médicaux associés)

Rapport d'évaluation technologique

Date de validation par le Collège de la Haute Autorité de santé : juillet 2014

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine
Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00
Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2012

Comment citer ce rapport :

Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'occlusion de l'appendice
auriculaire gauche par voie transcutanée. Saint-Denis La Plaine :
HAS ; 2014

Table des matières

Texte court	5
Préambule	12
1. Présentation de la technologie	13
1.1. Pathologie concernée.....	13
1.1.1. Définition et gravité de la pathologie	13
1.1.2. Données épidémiologiques	13
1.1.3. Stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques dans la FA	14
1.2. Les dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche	17
1.2.1. Description	17
1.2.2. Mécanisme d'action	19
1.2.3. Indications du marquage CE	19
1.2.4. Marquage CE.....	20
1.3. L'acte	20
1.3.1. Acte CCAM	20
1.3.2. Acte d'implantation	21
1.3.3. Modalité de suivi du patient	22
1.3.4. Médication péri et postopératoire	22
2. Méthodologie	23
2.1. Objectifs.....	23
2.2. Champ de l'évaluation	23
2.3. Méthode d'évaluation	23
2.4. Recherche documentaire et sélection des articles	23
2.4.1. Méthode de recherche documentaire	23
2.4.2. Critères de sélection des articles	24
2.4.3. Résultats de la sélection des articles	25
3. Evaluation - analyse des données	26
3.1. Evaluations technologiques et recommandations.....	26
3.1.1. Evaluations technologiques.....	26
3.1.2. Recommandations professionnelles	27
3.2. Etudes cliniques	28
3.2.1. Qualité des études analysées	28
3.2.2. Type de patients concernés	32
3.2.3. Succès de l'implantation et durée d'intervention.....	34
3.2.4. Evaluation de l'efficacité	37
3.2.5. Evaluation de la sécurité	43
3.2.6. Bilan des incidents de matériovigilance (hors essais cliniques)	50
3.2.7. Synthèse des données d'efficacité et de sécurité	51
3.3. Estimation de la population cible.....	52
4. Position du groupe de travail.....	53
4.1. Commentaires généraux	53

4.2. Analyse de la littérature.....	53
4.3. Indications, non-indications et contre-indications.....	56
4.3.1. <i>Indications générales.....</i>	56
4.3.2. <i>Non-indication / contre-indication</i>	56
4.4. Bilan préopératoire	57
4.5. Composition des équipes et formation requise	57
4.5.1. <i>Sélection des patients</i>	57
4.5.2. <i>Composition de l'équipe durant l'intervention</i>	57
4.5.3. <i>Formation des opérateurs</i>	58
4.6. Environnement technique	58
4.7. Suivi des patients	59
4.8. Sélection des centres implantateurs	59
4.9. Population cible	59
4.10. Données manquantes.....	59
5. Conclusion générale – Avis de la Haute Autorité de Santé	60
Abréviations	62
(selon le Résumé Caractéristique des Produits)	63
▶ Dispositif PLAATO.....	79
▶ Dispositif WATCHMAN.....	87
▶ Dispositif AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP)	99
Participants	107
Fiche descriptive.....	108
Références bibliographiques	109

Texte court

Introduction et contexte

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée en pratique clinique avec une prévalence de l'ordre de 1 à 2 % de la population. La gravité de cette pathologie est liée essentiellement au risque thromboembolique multiplié par 5 et responsable de 15 à 20 % de l'ensemble des accidents vasculaires ischémiques. Les anticoagulants oraux sont le traitement de référence en prévention du risque thromboembolique mais exposent les patients à un risque hémorragique accru. Des stratégies thérapeutiques alternatives non pharmacologiques ont également été développées pour traiter les patients à haut risque. Elles sont basées en particulier sur des approches, visant par cathétérisme interventionnel, à occlure à l'aide d'un dispositif médical implantable l'appendice auriculaire gauche (AAG), source potentielle de thrombus dans cette pathologie.

Champ de l'évaluation

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) a reçu une demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pour des systèmes de fermeture de l'AAG par voie transcutanée. Les actes associés n'étant pas inscrits à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), une évaluation de cette technologie a également été réalisée.

Méthode de travail

La méthode générale adoptée par la HAS est fondée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique, des dossiers déposés par les fabricants et de la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire.

Une recherche documentaire systématique a été effectuée sur la période allant de janvier 2002 à mai 2014. Ont été retenus : quatre évaluations technologiques, deux recommandations professionnelles, deux essais contrôlés randomisés, quatre registres et six séries de cas prospectives.

Les critères d'efficacité adoptés sont ceux incluant les événements thromboemboliques de type accident vasculaire ischémique, accident ischémique transitoire et embolie systémique. Les critères de sécurité sont les événements indésirables graves et majeurs, les épanchements péricardiques, les tamponnades, les perforations cardiaques, les migrations et thrombus du DM, les hémorragies graves et les décès.

Analyse des données

Type d'études et caractéristiques des patients évalués

WATCHMAN est le seul dispositif à avoir fait l'objet d'études randomisées, chez des patients éligibles à un traitement par anti-vitamine K (AVK) sur le long terme (PROTECT-AF et PREVAIL). Il a également été évalué dans deux séries de cas prospectives, chez des patients éligibles à la warfarine dans une étude et non éligibles dans l'autre. ACP a été étudié dans deux registres et deux séries de cas prospectives dont deux ayant inclus uniquement des patients non éligibles aux anticoagulants. La seule étude ayant comparé les dispositifs WATCHMAN et ACP n'était pas randomisée.

Les patients inclus étaient en majorité des hommes, de plus de 70 ans en moyenne. Le score CHADS₂ moyen était $\geq 2,5$ dans les études ayant inclus uniquement des patients non éligibles aux AVK. La durée de suivi moyenne était supérieure à 1 an dans seulement 5 études. L'étude

PROTECT-AF a inclus le plus grand nombre de patients (N=707) et totalisé la plus longue durée de suivi (2621 patients-années soit 3,7 ans en moyenne).

Analyse globale de l'efficacité et de la sécurité

Dans l'étude randomisée PROTECT-AF, une supériorité statistique sur le critère principal d'efficacité (AVC hémorragique et ischémique, décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée et embolie systémique) du groupe WATCHMAN, par rapport au groupe contrôle, a été montrée pour un suivi de 2621 patients-années. Le nombre d'événements était respectivement de 2,3 *versus* 3,8 pour 100 patients-années (%PA) dans le groupe WATCHMAN et le groupe contrôle traité par warfarine. Cette différence était portée par le faible taux d'AVC hémorragique (1,5 *versus* 2,2 %PA), alors que le taux d'accident ischémique était supérieur (1,4 *versus* 1,1 %PA) par rapport au groupe contrôle traité uniquement par warfarine. Des faiblesses méthodologiques et les critères de sélection des patients limitent néanmoins la pertinence et l'extrapolabilité de ces résultats (30% de patients à faible risque d'AVC, critères larges de non inclusion, censure des événements en per-protocole...). Les résultats non définitifs dans le rapport intermédiaire disponible, pour l'étude randomisée PREVAIL avec WATCHMAN chez des patients éligibles aux AVK, portent sur une durée de suivi insuffisante pour conclure.

La notion de non éligibilité aux anticoagulants n'était pas définie de manière consensuelle selon les études. Chez les patients non éligibles aux AVK implantés avec WATCHMAN (étude ASAP) et ACP (étude de Kefer), l'incidence des AVC ischémiques mesurés (de 1,7 à 2,1 %PA) était meilleure que l'incidence historique attendue en l'absence de traitement (de 5,1 à 7,3 %PA) selon le score CHA₂DS₂-VASc égal à 4,4 dans les deux études.

Au total, dans l'étude randomisée PROTECT-AF, chez les patients éligibles aux AVK au long cours, le bénéfice mesuré dans le groupe WATCHMAN par rapport à la warfarine sur un critère composite incluant les AVC apparaît difficilement transposable en pratique à cette population. Pour les patients non éligibles aux AVK implantés avec un DM de fermeture de l'AAG, les études ne permettent pas de discerner la quantité d'effet liée au DM de celle liée au traitement antiplaquettaire suivi en post-intervention pendant toute la durée de l'étude.

En termes de sécurité, la fermeture transcutanée de l'AAG est une procédure invasive avec ponction transseptale qui présente des difficultés techniques et un taux d'échec d'implantation compris entre 5 et 12% avec WATCHMAN et inférieur à 6% pour le dispositif ACP, selon les études.

Dans l'étude PROTECT-AF, la non infériorité du groupe WATCHMAN par rapport au groupe contrôle a été montrée sur le critère principal de sécurité (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure et hémorragies majeures) à partir de 2621 patients-années de suivi. Le seuil de non infériorité choisi dans cette étude était large et le nombre d'événements rapportés sur ce critère était respectivement de 3,6 *versus* 3,1 %PA, dans le groupe WATCHMAN et le groupe contrôle.

Un événement indésirable grave relié au DM ou à la procédure a été notifié chez 6 à 16% des patients. La majorité des événements indésirables dans le groupe WATCHMAN avait eu lieu pendant la période péri-opératoire avec PROTECT-AF et avant six mois dans l'étude PREVAIL. Les complications les plus fréquentes étaient représentées par les épanchements péricardiques ayant nécessité ou non une péricardiocentèse (compris entre 1,5% et 6,1%). Les perforations cardiaques et les migrations du DM étaient plus rares mais plus graves et ont nécessité le recours à la chirurgie en urgence pour au moins un patient, dans respectivement huit et cinq des douze études. Quel que soit le DM, des fuites ont été rapportées, avec une fréquence élevée pour les fuites légères (10 à 26%) jusqu'à six mois et limitée pour les fuites sévères (0,7 à 2%) après six mois, correspondant à un risque d'occlusion incomplète de l'AAG à court terme. Quel que soit le type de patient (éligible ou non aux AVK) et le DM implanté, les traitements anti-thrombotiques en post-intervention n'étaient pas homogènes entre les études. Des thromboses de DM ont été rapportées quels que soient le DM et les traitements anti-thrombotiques associés, dont plusieurs cas associés à des AVC. Le schéma anti thrombotique post-intervention optimal à conduire reste

donc à confirmer. Les données de matériovigilance rapportent le même profil d'évènements indésirables que dans les études.

Au total, l'implantation d'un DM de fermeture transcutanée de l'AAG expose les patients à un risque significatif de complications graves, avec un pic d'évènements durant la période péri-procédurale.

Position du groupe de travail

Au vu de leur connaissance des données de la littérature et de leurs pratiques cliniques, les experts du groupe de travail ont énoncé leurs positions. Les propositions ont fait l'objet d'une position consensuelle et ont été validées par chacun des membres du groupe.

Données cliniques

Les experts considèrent les résultats de l'étude PROTECT-AF comme suffisants pour valider le concept de réduction des AVC ischémiques par la fermeture transcutanée de l'AAG dans la FA non valvulaire. Néanmoins, ces données restent insuffisantes pour proposer cette stratégie en alternative aux anticoagulants, notamment en raison du niveau de preuve plus élevé disponible avec les AVK et les anticoagulants non-AVK, de l'absence de données avec ces dispositifs en alternative aux anticoagulants non-AVK et des incertitudes et limites méthodologiques de l'étude PROTECT-AF.

Les taux de complications majeures ou graves mesurées dans les études retenues ont été considérés comme cliniquement significatifs par le groupe et non acceptables en l'état. Ils sont pour les experts le reflet de l'expérience initiale des centres, avec une courbe d'apprentissage importante liée à la technicité de cette intervention. Une réduction du taux de complications majeures autour de 2 à 3 % a été considérée comme un objectif réalisable pour ce type d'intervention à moyen terme, à condition de limiter la pratique de ce type d'intervention à un nombre restreint de centres référents.

Les arguments en faveur de la technique de fermeture transcutanée de l'AAG chez des patients contre-indiqués aux anticoagulants oraux sont les suivants :

- la validation du concept de réduction des AVC ischémiques par fermeture de l'AAG chez les patients éligibles aux AVK au long cours ;
- un niveau de complications péri-procédurales pour les patients éligibles aux anticoagulants attendu comme non différent de celui des patients non éligibles aux anticoagulants ;
- l'absence d'alternative médicamenteuse disponible chez les patients contre-indiqués aux anticoagulants, alors que le niveau de risque thromboembolique rapporté dans les études est plus élevé chez les patients non éligibles aux anticoagulants ;
- le caractère difficilement réalisable d'études comparatives chez ces patients non éligibles aux AVK, pour les raisons évoquées précédemment.

Indications

Le groupe s'est positionné de façon unanime sur l'énoncé suivant :

« Patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4) avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire) ».

Non-indications et contre-indications

Au vu des données disponibles et de leurs pratiques, les experts ont souhaité insister ou apporter des précisions en complément des informations contenues dans la notice du marquage CE de chaque DM sur les points suivants :

- ▶ La fermeture transcutanée de l'AAG n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit ;
- ▶ Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche ;
- ▶ Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an ne sont pas éligibles à la technique (non-indication) ;
- ▶ Les enfants et les patients en FA valvulaire ne sont pas éligibles à cette technique (contre-indication) ;
- ▶ Les patients ayant un thrombus intracardiaque sont contre-indiqués.

Acte

Un acte d'implantation, actuellement non coté à la CCAM, serait nécessaire pour décrire les procédures liées à l'utilisation d'un dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire.

Bilan préopératoire

Un bilan préopératoire standard pour une procédure interventionnelle sous anesthésie générale doit être conduit. Un scanner cardiaque et /ou une échographie transoesophagienne (ETO) doivent être réalisés afin de confirmer l'absence de thrombus intracardiaque, d'explorer l'anatomie de l'AAG et de vérifier sa compatibilité avec l'implantation d'un dispositif de fermeture. La réalisation d'un scanner systématique a été jugée utile pour documenter l'anatomie de l'AAG et guider au mieux le choix de la prothèse. La recherche d'un thrombus par imagerie doit être réalisée si possible dans les 48 heures précédant l'implantation.

Composition des équipes et formation requise

Sélection des patients

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée de façon collégiale.

Elle doit reposer sur une évaluation multidisciplinaire incluant obligatoirement l'avis du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient, du spécialiste qui réalisera l'acte, des spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants et d'un anesthésiste-réanimateur. En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée, en particulier d'un neurologue, d'un gériatre et d'un interniste.

Composition de l'équipe durant l'intervention

Doivent être présents en salle d'intervention :

- ▶ deux opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou rythmologues interventionnels) dont au moins un ayant acquis une compétence dans la ponction transseptale ;
- ▶ un cardiologue échographiste ;
- ▶ un anesthésiste-réanimateur ;
- ▶ deux infirmières.

Une formation spécifique dédiée pour chacun des DM implantés par le centre est indispensable pour tous les opérateurs, incluant une formation théorique et sur simulateur proposée par le fabricant du dispositif, une formation théorique initiale dans un centre habilité et une formation pratique par compagnonnage (avec au moins cinq patients).

Environnement technique

Les prérequis indispensables à l'implantation ont été définis comme suit :

- ▶ Les établissements doivent être autorisés à proposer les activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1 (rythmologie interventionnelle), de type 2 (cardiopédiatrie) ou de type 3 (actes portant sur les autres cardiopathies de l'adulte) ;
- ▶ L'échographie transoesophagienne (ETO) et la fluoroscopie sont deux techniques d'imagerie indispensables en salle pour guider l'implantation du DM. L'utilisation de l'angiographie seule n'est pas recommandée ;
- ▶ Une technique de dosage de l'ACT (*activated coagulation time*) doit être disponible dans l'établissement afin de gérer l'hémostase du patient et de quantifier en particulier l'effet de l'héparine pendant l'intervention (modalités selon les protocoles locaux).

Le risque de conversion chirurgicale est faible dans cette intervention (<1,5% avec WATCHMAN et ACP) mais peut représenter une extrême urgence. Le principal risque évoqué dans ce contexte est la migration au niveau des valves aortiques ou mitrales venant entraver leur fonctionnement et engendrer des lésions au niveau de ces structures, avec la nécessité de l'intervention en urgence d'un chirurgien cardiaque.

L'expérience limitée des centres pour cette intervention et le risque vital engendré par certaines complications ont été présentés par certains experts comme rendant nécessaire la présence d'un service de chirurgie cardiaque sur site. D'autres experts considéraient ce risque comme gérable et la nécessité d'un service de chirurgie cardiaque comme non indispensable.

Suivi des patients

Le groupe de travail recommande :

- ▶ En post-intervention :
 - Hémostase locale ;
 - Surveillance en soins intensifs (monitoring cardiaque, examen neurologique au réveil) ;
- ▶ Traitement anti-thrombotique en post-intervention :
 - Antiagrégant antiplaquettaire pendant six mois minimum ;
 - La durée et le schéma thérapeutique doivent être discutés et validés au cas par cas, de façon collégiale, lors de la sélection du patient ;
- ▶ Contrôle pré-sortie :
 - Echographie trans-thoracique (ETT) de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse) ;
- ▶ Suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) :
 - ETO ou scanner dans les trois mois post-intervention ;
 - ETT à douze et vingt-quatre mois en l'absence d'événement cardiovasculaire ;
- ▶ Antibio prophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas de geste à risque à la discrétion du médecin, en fonction des protocoles locaux en vigueur.

Sélection des centres implantateurs

En raison de la technicité de cette intervention, le groupe de travail a été unanime sur la nécessité de limiter le nombre de centres habilités à la pratiquer et de réserver cette procédure à ces centres référents possédant une forte expertise.

Population cible

Les experts ont estimé à 2 à 4% des patients en FA non valvulaire, la part des patients avec une contre-indication absolue et un très haut risque hémorragique, soit entre 10 000 et 30 000 patients.

Données manquantes

Le groupe de travail a constaté l'absence de données robustes :

- en alternative aux anticoagulants non-AVK ;
- en prévention secondaire des AVC ;
- comparative entre DM ;
- permettant de déterminer la durée et le type de traitement anti-thrombotique optimal à préconiser.

Le groupe de travail a insisté sur la nécessité d'inclure tous les patients implantés dans un registre exhaustif, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de ce type d'intervention en France. Le groupe de travail souligne la nécessité pour ce registre de documenter le type de traitement anti-thrombotique suivi par les patients.

Conclusions de la HAS

Les données d'efficacité disponibles suggèrent que la fermeture transcutanée de l'AAG peut permettre de réduire les événements thromboemboliques en situation de FA non valvulaire. Néanmoins, des incertitudes sur le profil de sécurité de la fermeture transcutanée de l'AAG persistent en raison du taux de complications graves liées à la procédure (compris entre 6 et 16%) et traduisent les risques associés à cette intervention, avec une courbe d'apprentissage importante.

Au final, le profil de sécurité de l'implantation et la nécessité de prescrire en post-intervention un traitement anti-thrombotique associé à un risque hémorragique important limitent fortement les situations cliniques pour lesquelles un bénéfice clinique peut être attendu. La pertinence et la robustesse des résultats dans la fermeture transcutanée de l'AAG ne permettent notamment pas de proposer cette technique en alternative aux anticoagulants oraux. Dans ces conditions, la HAS considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux, avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥4, l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des événements thromboemboliques peut être supérieur aux risques liés à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé. La sélection des patients doit reposer sur une concertation multidisciplinaire incluant l'avis du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient, du spécialiste qui réalisera l'acte de fermeture de l'AAG, du spécialiste de la comorbidité contre-indiquant les anticoagulants, d'un anesthésiste-réanimateur, voire d'autres spécialités en fonction des situations cliniques concernées.

La HAS estime que la fermeture transcutanée de l'AAG a une place dans la stratégie thérapeutique en dernier recours et que le service attendu de l'acte de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche est suffisant pour sa prise en charge en prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA non valvulaire, avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La HAS recommande également la mise en place de conditions de réalisations, proposées pour cet acte par le groupe de travail, concernant :

- la composition de l'équipe durant l'intervention ;
- la formation des opérateurs ;
- l'environnement technique ;
- le suivi des patients.

Elle préconise également de limiter cette activité aux centres disposant d'un service de chirurgie cardiaque sur site, avec un seuil d'activité de 25 implantations à atteindre d'ici trois ans.

La HAS attend également les résultats d'un registre incluant les patients implantés par cette technique, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de ce type d'intervention en vie réelle en France et de documenter le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients.

Préambule

Parmi les missions qui lui sont confiées, la HAS procède à l'évaluation du Service attendu (SA) des produits de santé (articles L. 165-1 et R. 165-2 du Code de la sécurité sociale) et des actes professionnels (articles L. 162-1-7 et R. 165-52-1 du Code de la sécurité sociale). Elle émet un avis sur les conditions de prise en charge des produits et de la réalisation des actes. L'évaluation du SA d'un produit de santé et d'un acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit et/ou de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins et d'impact sur le programme et la politique de santé publique.

La HAS émet un avis quant au SA des produits et prestations de santé et des actes médicaux. Cet avis relève de la compétence de :

- la CNEDiMTS, chargée, entre autres, d'évaluer le SA des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la LPPR est réalisée : l'avis de la CNEDiMTS est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS). La décision de prise en charge revient *in fine* au ministre.
- la HAS, chargée d'évaluer le SA des actes professionnels : l'avis de la HAS est transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

Cette évaluation concerne l'implantation des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée. Les dispositifs ayant fait l'objet d'une demande (WATCHMAN, Boston Scientific ; AMPLATZER CARDIAC PLUG, Saint Jude Medical) sont évalués en vue de leur inscription sur la LPPR et les actes correspondants le sont en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie.

1. Présentation de la technologie

1.1. Pathologie concernée

1.1.1. Définition et gravité de la pathologie

La fibrillation atriale ou auriculaire (FA) est un trouble du rythme supraventriculaire caractérisé par une activité électrique anarchique, irrégulière et extrêmement rapide des oreillettes. La FA évolue d'une forme paroxystique vers une forme progressivement persistante, puis permanente.

Elle se traduit sur le plan mécanique par une perte de la systole qui entraîne des modifications hémodynamiques avec une augmentation de la pression et une dilatation atriale. Les patients en FA associent également une dysfonction endothéliale et un état pro-thrombotique. Ces facteurs favorisent la formation de thrombus intracardiaques selon les mécanismes classiques de la triade de Virchow associant stase sanguine, altération de la paroi et état d'hypercoagulabilité (1). Ces thrombus peuvent ensuite migrer spontanément ou lors d'un retour spontané en rythme sinusal avec la reprise de la contraction atriale, le plus souvent au niveau cérébral.

La FA engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de ses complications. La gravité de la FA est liée essentiellement au risque embolique artériel.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une des complications les plus graves de la fibrillation auriculaire. La FA est un facteur de risque indépendant de l'AVC, responsable de 15 à 20 % des AVC ischémiques (2, 3). La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients en FA sans atteinte valvulaire rhumatismale, persistante ou paroxystique, est de l'ordre de 5 % par an, soit environ 5 fois plus que pour les patients en rythme sinusal (4).

Pour les patients en FA, le risque d'AVC augmente avec l'âge (en particulier après 75 ans), les antécédents d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT), l'hypertension artérielle, le diabète et les dysfonctions ventriculaires gauches (5).

La gravité de ces événements thromboemboliques dans un contexte de FA est également liée à une mortalité plus élevée, des séquelles plus lourdes et un taux de récurrence plus élevé que chez des patients en rythme sinusal (6-8). La taille des caillots, décrits comme volumineux, expliquerait la sévérité des AVC chez ces patients.

La FA augmente de 50% le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les trois mois suivant le 1^{er} AVC, indépendamment des autres facteurs de risque (9). Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à un an (8, 10).

Selon l'étude de Framingham, la FA est un facteur indépendant multipliant le risque de décès par 1,5 à 1,9, ceci en lien essentiellement avec les complications thromboemboliques (11).

La FA est également associée à une augmentation par 3 de l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive (12). Durant les vingt dernières années, les hospitalisations pour FA ont augmenté de 66% du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire (13).

1.1.2. Données épidémiologiques

La FA est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée en pratique clinique et sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2% dans la population générale. Elle augmente rapidement avec l'âge pour doubler chaque décennie à partir de 55 ans (4, 9, 14). Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, sa prévalence est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus (11). Les hommes sont plus touchés que les femmes. Le risque de développer une FA durant sa vie est d'environ 25 % pour les personnes ayant atteint l'âge de 40 ans (15).

Le nombre de patients en FA est de plus de 6 millions en Europe, de 5,1 millions aux Etats Unis, de 8 millions en Chine et de 800 000 au Japon (10, 16, 17).

En France, la FA concerne entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas. En 2008, 412 000 patients hospitalisés ont eu un diagnostic de FA selon les données du PMSI. Selon les estimations, la prévalence de cette pathologie devrait doubler durant les cinquante prochaines années pour atteindre entre 1,1 et 1,2 millions de Français et 10 millions d'Américains en 2050 (18).

1.1.3. Stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques dans la FA

La stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques dans la FA recommande d'évaluer le risque thromboembolique des patients avec le score CHA₂DS₂-VASc (19) car il permet de mieux discerner notamment les patients à risque réellement bas, par rapport au score CHADS₂ (20).

Les facteurs de risques pris en compte dans le score CHA₂DS₂-VASc sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : méthode de calcul du score CHA₂DS₂-VASc

Score CHADS ₂	Facteur de risque	Score CHA ₂ DS ₂ -VASc
1	Insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche	1
1	Hypertension artérielle	1
1	Age ≥ 75 ans	2
1	Diabète	1
2	Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	2
	Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte)	1
	Age compris entre 65 et 74 ans	1
	Sexe féminin	1
6	Score maximum	9

Afin de prendre en compte le risque global du patient avant l'initiation du traitement, les recommandations internationales préconisent également d'évaluer le risque hémorragique en utilisant le score HAS-BLED (21). Ce score n'interfère pas dans la décision de mise sous traitement mais permet de déterminer le niveau de surveillance auquel doit être soumis le patient. Un score élevé ne contre indique pas l'anticoagulation mais implique des précautions particulières. Pour un score HAS-BLED ≥ 3, un suivi médical étroit doit être mis en place et respecté, incluant la correction des facteurs de risque hémorragique réversibles.

Tableau 2 : critères et pondération du score HAS-BLED

Caractéristique	Points
Hypertension artérielle	1

Caractéristique	Points
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie*	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Co-médications ou alcool	1 pour chacun
Score maximum	9

* Antécédents d'hémorragies graves ou de lésions organiques susceptibles de saigner

Un traitement anti-thrombotique est indispensable pour prévenir les complications thromboemboliques, sauf si la FA est isolée chez un sujet de moins de 65 ans, sans facteur de risque thromboembolique associé (score CHA₂DS₂-VASc égal à 0).

► Anticoagulation par voie orale

Le traitement de référence dans la prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire non valvulaire est le traitement par anticoagulant oral au long cours.

Cette classe thérapeutique inclut :

- les anti-vitamines K (AVK) : warfarine (COUMADINE®), acenocoumarol (SINTROM®) et fluindione (PREVISCAN®) ;
- les anticoagulants oraux non AVK (anticoagulants oraux directs) : deux inhibiteurs directs du facteur Xa, l'apixaban (ELIQUIS®) et le rivaroxaban (XARELTO®) et un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (PRADAXA®). De nouvelles molécules sont actuellement en cours d'évaluation clinique pré-AMM (edoxaban, etc.).

Les AVK utilisés depuis plus de soixante ans ont un rapport bénéfice / risque connu. Ils sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure (notamment intracrânienne). Un traitement par warfarine à dose ajustée permet une diminution du risque relatif d'embolie d'environ 60% dans cette pathologie (22) et d'un tiers des décès (23). La réponse individuelle est variable en raison de nombreuses interactions médicamenteuses (AINS, antibiotiques, antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes ...) et alimentaires (choux, asperges riches en vitamine K, par exemple) et d'un polymorphisme génétique. Les AVK nécessitent une prise régulière à heure fixe, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (*International Normalized Ratio*) et la tenue d'un carnet de suivi de l'INR.

Les anticoagulants oraux non-AVK sont des molécules plus récemment mises sur le marché. Les trois molécules disponibles et prises en charge par l'assurance maladie (apixaban, rivaroxaban et dabigatran) ont été évaluées par rapport à la warfarine dans cette pathologie. Elles sont, comme tout anticoagulant, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Elles ont en commun l'absence de nécessité et de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine (les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation). Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise. Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les anticoagulants oraux sont indiqués chez les patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à au moins un des facteurs de risque correspondant à un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 1 (24) .

Les AVK demeurent, dans la plupart des cas, le traitement de référence de la fibrillation auriculaire non valvulaire chez les patients à haut risque et il n'existe pas à l'heure actuelle d'argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral (25).

Les difficultés et les contraintes inhérentes à l'utilisation des AVK expliqueraient pour partie pourquoi la prescription de ces médicaments et leur suivi ne sont pas optimaux. Les contraintes liées aux AVK conduiraient 50% des patients à arrêter leur traitement par AVK au bout de trois ans (26).

Les anticoagulants non AVK représentent une alternative qui peut notamment être envisagée :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR (25).

Tous ces médicaments induisent des complications hémorragiques qui constituent un des motifs fréquents d'arrêt du traitement. En 2001, cette iatrogénie liée au mode d'action des AVK a été responsable de 17 000 hospitalisations pour complications hémorragiques et de 4000 décès en France (27). L'incidence annuelle des accidents hémorragiques sévères sous AVK a été estimée à 7% par an (28).

Les contre-indications des anticoagulants oraux sont détaillées en Annexe 1.

► Antiagrégants plaquettaires

L'aspirine a montré une efficacité inférieure à la warfarine sur la prévention des AVC et expose à un risque d'hémorragie majeure (et d'hémorragie intracrânienne) non différent de celui des anticoagulants oraux. L'association du clopidogrel et de l'aspirine est plus efficace que l'utilisation d'aspirine en monothérapie mais expose également à un risque supérieur d'hémorragie majeure (24).

Les recommandations internationales préconisent de ne pas donner de traitement anti-thrombotique plutôt que de prescrire de l'aspirine pour un risque thromboembolique considéré comme quasi nul (score CHA₂DS₂-VASc=0)¹. Pour un risque thromboembolique élevé, elles préconisent de n'envisager l'association aspirine et clopidogrel, voire de l'aspirine seule, que chez les patients ne pouvant recevoir un anticoagulant oral et en l'absence de contre-indication aux antiagrégants (12, 24, 29, 30).

► Fermeture de l'appendice auriculaire gauche

L'auricule de l'oreillette gauche est un vestige embryonnaire qui se présente sous la forme d'un long tube trabéculé de 2 à 4 cm, souvent multilobé, avec une paroi d'épaisseur variable, parfois inférieure à 1 mm (31, 32). Sa morphologie et sa taille sont très variables en fonction des individus et sont influencées par l'existence de pathologies comme la FA ou l'HTA (33, 34).

Chez les patients en FA, l'absence de contraction rythmique au niveau de l'appendice de l'oreillette gauche et les multiples cryptes que forme cette cavité ont été identifiées comme responsables de modifications hémodynamiques (ralentissement du flux sanguin) avec un risque de stase sanguine qui favorise la formation de thrombus à ce niveau.

En raison de ce potentiel thrombogène, des techniques de fermeture de l'AAG ont été développées dans le but de réduire le risque d'AVC. Deux types d'approches ont été mises au point :

- une approche chirurgicale par excision avec sutures, par exclusion interne avec obturation de l'orifice par sutures ou agrafes ou par exclusion externe par ligature ;
- une approche transcutanée qui utilise un dispositif médical pour occlure l'AAG.

L'efficacité et la sécurité de ces deux approches restent discutées.

Les fermetures chirurgicales de l'AAG restent peu pratiquées en routine avec, en particulier, des risques hémorragiques supplémentaires et des risques résiduels d'AVC en cas d'occlusion incomplète. Le taux moyen de succès de l'exclusion chirurgicale, incluant l'excision et la ligature, est décrit comme compris entre 55 à 60% (35). En raison de leur caractère invasif, elles ne sont pratiquées qu'en association pour des patients ayant par ailleurs une indication de chirurgie cardiaque, comme dans les chirurgies de la valve mitrale ou lors d'une ablation chirurgicale de FA par procédure MAZE. Le manque de données robustes ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cette approche et la faiblesse des données comparatives ne permet pas de déterminer quelle est la meilleure technique chirurgicale à utiliser (24).

Sur la base de l'expérience chirurgicale, des approches moins invasives ont été développées plus récemment pour permettre la FAAG dans un contexte non chirurgical.

1.2. Les dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche

1.2.1. Description

Les dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche sont des systèmes non résorbables, basés sur une structure auto-expansible à base de nitinol (alliage de nickel et de titane avec des propriétés de mémoire de forme). Des marqueurs radio-opaques permettent de repérer et de positionner ces dispositifs en fluoroscopie. Après avoir été déployés et jusqu'à leur relargage, ces implants peuvent être, si nécessaire, réintroduits dans la gaine, repositionnés ou échangés pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal. La stabilité de ces dispositifs est assurée par la présence de crochets stabilisateurs et par le choix d'un dispositif de taille supérieure à celle de l'auricule pour assurer une compression suffisante au niveau des parois. Ces dispositifs sont également munis d'une ou plusieurs membranes destinées à servir de tamis pour empêcher la migration d'un éventuel thrombus intra-auriculaire. Cette membrane favorise l'occlusion de l'orifice de l'AAG en servant de support durant la phase d'incorporation tissulaire du dispositif. Des accessoires spécifiques sont proposés par les fabricants pour la mise en place de leur dispositif.

Le dispositif PLAATO (EV3) a été le premier système développé spécifiquement pour la fermeture de l'appendice auriculaire : il a été utilisé chez l'homme à partir de 2001 mais n'est plus commercialisé aujourd'hui.

Le dispositif WATCHMAN (BOSTON SCIENTIFIC), disponible depuis 2002, est composé d'une structure monobloc en forme de parapluie, recouverte d'une membrane perméable en polyester sur sa partie proximale et de crochets de fixation en périphérie au niveau distal. La taille du dispositif doit être choisie de 10 à 20% plus large que le diamètre de l'AAG pour assurer une compression suffisante.

L'AMPLATZER CARDIAC PLUG (SAINT JUDE MEDICAL), disponible depuis 2009, est fabriqué à partir d'un treillis de fils de nitinol. Il est constitué d'un disque distal (lobe) pour l'ancrage dans l'AAG et d'un disque proximal se positionnant sur l'orifice de l'AAG (à l'extérieur de l'auricule afin de recouvrir l'ostium) reliés par une jonction centrale. Les disques contiennent un patch de polyester. Des fils de stabilisation sont répartis en périphérie du disque distal. Une taille appropriée de 10 à 20 % plus grande que le diamètre maximum de l'appendice et supérieure de 1 à 2 cm par rapport à la largeur de l'orifice est préconisée.

Plusieurs nouveaux dispositifs ont obtenu leur marquage CE en 2103 mais ne sont pas actuellement commercialisés en France :

- l'AMPLATZER CARDIAC PLUG 2 ou AMULET (SAINT JUDE MEDICAL), qui est une évolution du dispositif ACP, reposant sur la même architecture (marquage CE en janvier 2013) ;
- le WAVECREST (COHEREX), un dispositif de structure monobloc recouvert d'une membrane en ePTFE (marquage CE en septembre 2013).

Le dispositif WATCHMAN est en cours d'évaluation par la FDA mais, au 5 juin 2014, aucun de ces dispositifs n'a encore obtenu l'agrément de cette dernière pour être commercialisé aux Etats-Unis.

Les caractéristiques résumées des deux dispositifs commercialisés en France, ACP et WATCHMAN, sont détaillées dans le tableau suivant.

Tableau 3 : caractéristiques techniques des dispositifs WATCHMAN et ACP

Dispositif médical	WATCHMAN	AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP)
Fabricant (Pays)	ATRITECH, filiale de BOSTON SCIENTIFIC CORP. (USA)	AGA / ST. JUDE MEDICAL Inc., (USA)
1 ^{er} marquage CE	04/2009	12/2008
Schéma	 ©Boston Scientific	 ©Saint Jude Medical
Forme	Parapluie	2 disques articulés autour d'une jonction centrale
Matériaux	Nitinol	Nitinol tressé
Membrane	Polyethyl Terephthalate (PET) (maille de 160 microns)	Patch en polyester
Système de stabilisation	10 crochets périphériques	12 fils métalliques de stabilisation au niveau du disque distal
Taille de dispositifs disponibles	5 diamètres : 21 à 33 mm	8 diamètres de disque proximal : 16 à 30 mm (diamètres du lobe correspondant : +4 à +6 mm)
Diamètre d'auricules pouvant être occlus	17 à 31 mm	14 à 28 mm (10 mm de profondeur min pour déployer le DM)
Gaine d'accès (introducteur)	WATCHMAN access system (14F de diamètre externe, 12F de diamètre interne, 3 marqueurs radio-opaques), simple ou double courbe et dilateur de 12 F	AMPLATZER TORQVUE 45° x 45° delivery sheath avec embout distal préformé en 2 angulations à 45°, de diamètre adapté à la taille du DM (9,10 ou 13 F)
Pré-chargement de la prothèse	Oui	Non

Les références du DM et l'ensemble des accessoires conditionnés avec le dispositif sont détaillés en Annexe 2. Références faisant l'objet d'une demande d'inscription sur la LPPR.

Les dispositifs sont compatibles avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) conformément aux standards ASTM F2503-05 ² (sur la base des résultats d'essais non cliniques), dans les conditions suivantes :

- champ magnétique statique de 3 Teslas maximum ;
- champ magnétique à gradient spatial de 720 Gauss/cm maximum pour ACP et inférieur à 2500 Gauss/cm pour WATCHMAN ;
- taux d'absorption spécifique (DAS) moyen maximum pour le corps total de 3W/kg pour ACP et de 2W/kg pour WATCHMAN, pendant 15 minutes d'examen IRM ;
- scanner d'imagerie à résonance magnétique en mode opératoire normal.

Les élévations de température constatées avec ces deux dispositifs ont été jugées cliniquement non significatives. La température *in vivo* réelle est attendue inférieure, par les effets de refroidissement liés à l'irrigation sanguines des tissus.

Selon ce standard ASTM, les dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche ne doivent pas migrer dans cet environnement d'imagerie à résonance magnétique. Il est possible de réaliser un examen par imagerie à résonance magnétique dans ces conditions immédiatement après l'implantation du dispositif. La compatibilité du dispositif avec l'imagerie à résonance magnétique hors de ces conditions n'a pas été évaluée et la qualité d'IRM pourra être compromise si la zone d'intérêt se situe exactement dans la même zone, ou très proche de cette dernière.

1.2.2. Mécanisme d'action

La fréquence de détection d'un thrombus dans l'AAG en cas de FA non valvulaire a été estimée à partir d'une revue des résultats de neuf études ayant mesuré ce critère dans différentes situations cliniques (ETO exploratoire ou de contrôle, intervention chirurgicale ou autopsie). Les résultats, sur un total de 1288 patients en FA non valvulaire, ont été rapportés. Selon les études, la durée de FA était variable, les patients étaient traités ou non par anticoagulant et présentaient ou non un événement embolique. Un thrombus dans l'oreillette gauche a été retrouvé avec une fréquence variable (comprise entre 5% et 21% des patients) selon les études, avec préférentiellement une localisation ou une origine au niveau de l'AAG (dans 50 à 100% des cas) (36, 37).

Etant donné ces résultats, l'appendice auriculaire gauche est considéré comme un site privilégié mais non exclusif de formation de thrombus dans les FA non valvulaire (38). Néanmoins, ces études exploratoires ne permettent pas de démontrer le lien de causalité et d'affirmer formellement que l'AAG est la source prédominante des cardio-embolies responsables d'AVC ischémiques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire (39).

Sur la base de ces hypothèses, les dispositifs de fermeture de l'AAG sont implantés avec comme objectif d'agir en tant que **barrière pour prévenir la migration de thrombus depuis l'appendice auriculaire gauche**, susceptibles de provoquer une embolie à distance.

1.2.3. Indications du marquage CE

Les indications et contre-indications du marquage CE des dispositifs commercialisés sont rapportés dans les tableaux suivants.

²Désignation internationale F2503-05 : Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment (Méthodes standards pour le marquage de dispositifs médicochirurgicaux et autres éléments de sécurité dans l'environnement de la résonance magnétique). ASTM International.

Tableau 4 : indications du marquage CE des DM de fermeture transcutanée de l'AAG

DM	Indication du marquage CE
WATCHMAN	La technologie de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN est conçue pour empêcher une embolisation de thrombus au niveau de l'appendice auriculaire gauche et pour réduire les risques d'hémorragies potentiellement mortelles chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire et qui sont éligibles pour un traitement anticoagulant ou qui présentent une contre-indication pertinente à un traitement anticoagulant.
ACP	L'AMPLATZER Cardiac Plug est un dispositif transcathéter percutané utilisé pour la prévention d'une embolisation du thrombus à partir de l'auricule de l'oreillette gauche chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Tableau 5 : contre-indications du marquage CE des DM de fermeture transcutanée de l'AAG

DM	Contre-indication du marquage CE
WATCHMAN	- Thrombus intracardiaque détecté par échocardiographie ; - Dispositif de fermeture ou de réparation septale déjà implanté ; - Morphologie de l'appendice auriculaire gauche ne permettant pas d'accueillir un dispositif ; - Toute contre-indication habituelle pertinente aux autres interventions de cathétérisme comme, par exemple, la taille ou la condition du patient.
ACP	- Patients présentant un thrombus intracardiaque ; - Patients présentant une endocardite active ou d'autres infections produisant une bactériémie ; - Patients chez lesquels la mise en place du dispositif interférerait avec des structures intracardiaques ou intravasculaires.

1.2.4. Marquage CE

Les implants de fermeture de l'AAG sont des dispositifs médicaux de classe III.

1.3. L'acte

1.3.1. Acte CCAM

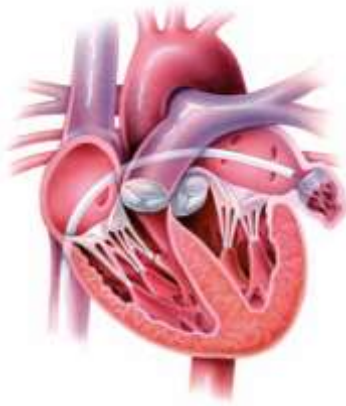
Aucun acte global concernant l'implantation d'un dispositif en vue de la fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée n'est inscrit à la CCAM.

Chaque système a ses spécificités mais la méthode d'implantation est la même pour les deux DM.

Un acte d'implantation, non coté à la CCAM, serait nécessaire pour décrire les procédures liées à l'utilisation d'un dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire.

1.3.2. Acte d'implantation

Figure 1 : fermeture de l'auricule gauche par voie transcutanée



©Boston Scientific

Une ETO ou un scanner préimplantatoire est réalisé (e) pour vérifier l'absence de thrombus au niveau de l'AAG, documenter l'anatomie de l'AAG (la localisation et la profondeur de l'AAG utilisable, la forme et taille de l'ostium, le nombre et la disposition des lobes) et s'assurer de sa compatibilité avec l'implantation d'un dispositif de fermeture.

Le patient doit être préparé pour une procédure de transcathétérisme. L'intervention est réalisée sous anesthésie générale pour permettre un guidage par ETO. Une ponction de la veine fémorale droite est réalisée pour monter un cathéter jusque dans l'oreillette droite. Une aiguille transseptale permet d'ouvrir une voie dans le septum inter-auriculaire et d'accéder à l'oreillette gauche, sous contrôle par ETO et fluoroscopie.

La gaine d'accès est montée sur un guide préalablement positionné dans l'oreillette gauche. Une sonde en queue de cochon est mise en place et positionnée au niveau de l'auricule. Une injection de produit de contraste est réalisée pour évaluer l'anatomie et le diamètre maximal du collet sous différentes projections. Ces mesures sont confirmées en ETO selon plusieurs angles et permettent le choix de la prothèse adaptée à la forme et aux dimensions de l'appendice auriculaire.

L'implant sélectionné est chargé (si nécessaire) et son positionnement est ajusté sur le système de pose adapté. Une purge rigoureuse du système de pose doit être réalisée pour éviter tout risque d'embolie gazeuse.

Le système de pose/largage est monté dans la gaine d'accès au niveau de la zone de largage dans l'orifice de l'AAG sous contrôle fluoroscopique. Le dispositif est déployé par retrait du système de pose. Un test de stabilité est réalisé en fin de procédure pour vérifier la bonne fixation du dispositif (par légère traction). La fluoroscopie et l'ETO permettent de confirmer le bon déploiement, le bon positionnement (absence de conflit anatomique avec la valve mitrale ou la veine pulmonaire gauche) et l'absence de complications immédiates. Une injection de contraste permet de vérifier l'étanchéité du dispositif (absence de flux résiduel intra et périprothétique).

Une fois que tous les critères de libération ont été atteints, l'opérateur procède au largage définitif de la prothèse, au retrait de la gaine et à une compression du point de ponction.

Si le résultat est non satisfaisant, tant que le dispositif n'est pas relargué, il peut être recapturé pour être remplacé ou échangé avec un dispositif de taille plus adéquate, tout en maintenant l'accès transseptal.

1.3.3. Modalité de suivi du patient

Une ETO de suivi est préconisée à 45 jours pour le dispositif WATCHMAN et sans précision de délai pour le dispositif ACP, pour évaluer la présence de fuites résiduelles et d'évènements indésirables avec, en particulier, la formation de thrombus.

1.3.4. Médication péri et postopératoire

Un traitement par aspirine doit être initié le jour précédant l'intervention. Le patient est placé sous anesthésie générale durant l'intervention.

Les patients sont mis sous héparine pendant toute la durée de la procédure avec un TCA > 250s après la ponction transseptale (contrôle en extemporané et toutes les 30 minutes).

Un traitement anti-thrombotique est recommandé en post-intervention selon un schéma thérapeutique propre à chaque dispositif. Le traitement anti-thrombotique recommandé par chaque fabricant est détaillé dans le tableau ci-dessous

Tableau 6 : traitement anti-thrombotique recommandé en post-intervention selon les notices CE

WATCHMAN	AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP)
Chez TOUS les patients qui sont éligibles à la warfarine ou à un autre anticoagulant oral équivalent en fonction du protocole de l'institution : - warfarine (INR cible 2,0-3,0) pendant au minimum 45 jours ; - Arrêt de la warfarine à la discrétion du médecin ; - A l'arrêt de la warfarine, clopidogrel 75 mg/j et aspirine 300-325 mg/j pendant 6 mois puis aspirine 300-325 mg à vie. Chez les patients pour lesquels un traitement anticoagulant est contre-indiqué : - clopidogrel de 75 mg par jour et aspirine de 300-325 mg par jour pendant 6 mois : ce traitement doit être poursuivi pour une période indéterminée ; - aspirine de 300-325 mg par jour pendant une période indéterminée	- La prise d'aspirine (ou d'un autre antiplaquettaire) est recommandée aux patients pendant 6 mois ; - La prescription de clopidogrel (ou d'un autre antiplaquettaire) aux patients est recommandée, conformément aux soins standard ; - Un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire est recommandé pour réduire le risque d'évènement indésirable, notamment de thrombus intracardiaque.

Une prophylaxie de l'endocardite infectieuse est préconisée pendant 6 mois pour WATCHMAN (la décision de poursuivre au-delà de 6 mois est à la discrétion du médecin) et sans durée précisée pour ACP.

2. Méthodologie

2.1. Objectifs

Les objectifs de cette évaluation sont de déterminer l'intérêt thérapeutique des dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG.

Afin d'y répondre les points suivants ont été étudiés :

- évaluer l'intérêt des dispositifs de fermeture percutanée de l'AAG au regard de leur effet thérapeutique, des effets indésirables ou des risques liés à leur utilisation et de leur place dans la stratégie thérapeutique ;
- définir les indications d'implantation des dispositifs de fermeture de l'AAG ;
- préciser, si besoin, des conditions de prescription et d'utilisation, notamment l'environnement opératoire (centre, formation des équipes, composition du plateau technique) ;
- évaluer la population cible de ces dispositifs ;
- définir les modalités de surveillance si une surveillance particulière des patients est nécessaire ;
- préciser quelles sont les données manquantes.

2.2. Champ de l'évaluation

Le champ de ce rapport d'évaluation est limité aux seuls dispositifs de fermeture de l'AAG implantée par voie transcutanée utilisés chez les patients en FA non valvulaire, en prévention primaire ou secondaire des AVC, en alternative aux anticoagulants oraux ou lorsque les patients ne sont pas éligibles à ce type de traitement.

2.3. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation mise en œuvre repose sur l'analyse critique des données : littérature scientifique, bilan des incidents de matériovigilance, données des fabricants. Les données sont soumises à l'évaluation de professionnels de santé réunis au sein d'un groupe de travail multidisciplinaire.

2.4. Recherche documentaire et sélection des articles

2.4.1. Méthode de recherche documentaire

La recherche documentaire a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2002 à septembre 2013. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 4.

Cette recherche bibliographique a été complétée par une recherche manuelle réalisée à partir des références citées dans les articles retenus. La bibliographie des experts et les données fournies par les industriels dans le cadre de leur demande d'inscription sur la LPPR pour leur dispositif ont également été considérées comme sources d'information. Lorsque les études transmises par ces derniers répondaient aux critères de sélection définis pour la recherche documentaire, elles ont été intégrées à la bibliographie.

2.4.2. Critères de sélection des articles

Pour être sélectionnées, les études cliniques devaient répondre aux critères suivants :

- **Type d'étude**

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les études contrôlées randomisées (ECR) et les études prospectives ont été recherchées.

- **Objectif principal de l'étude**

Evaluer l'efficacité et/ou la sécurité des implants de fermeture de l'AAG par voie transcutanée chez des patients en FA non valvulaire, en prévention primaire ou secondaire des AVC.

- **Dispositifs utilisés**

Au moins un groupe de patients recevant un dispositif marqué CE rentrant dans le champ de la présente évaluation.

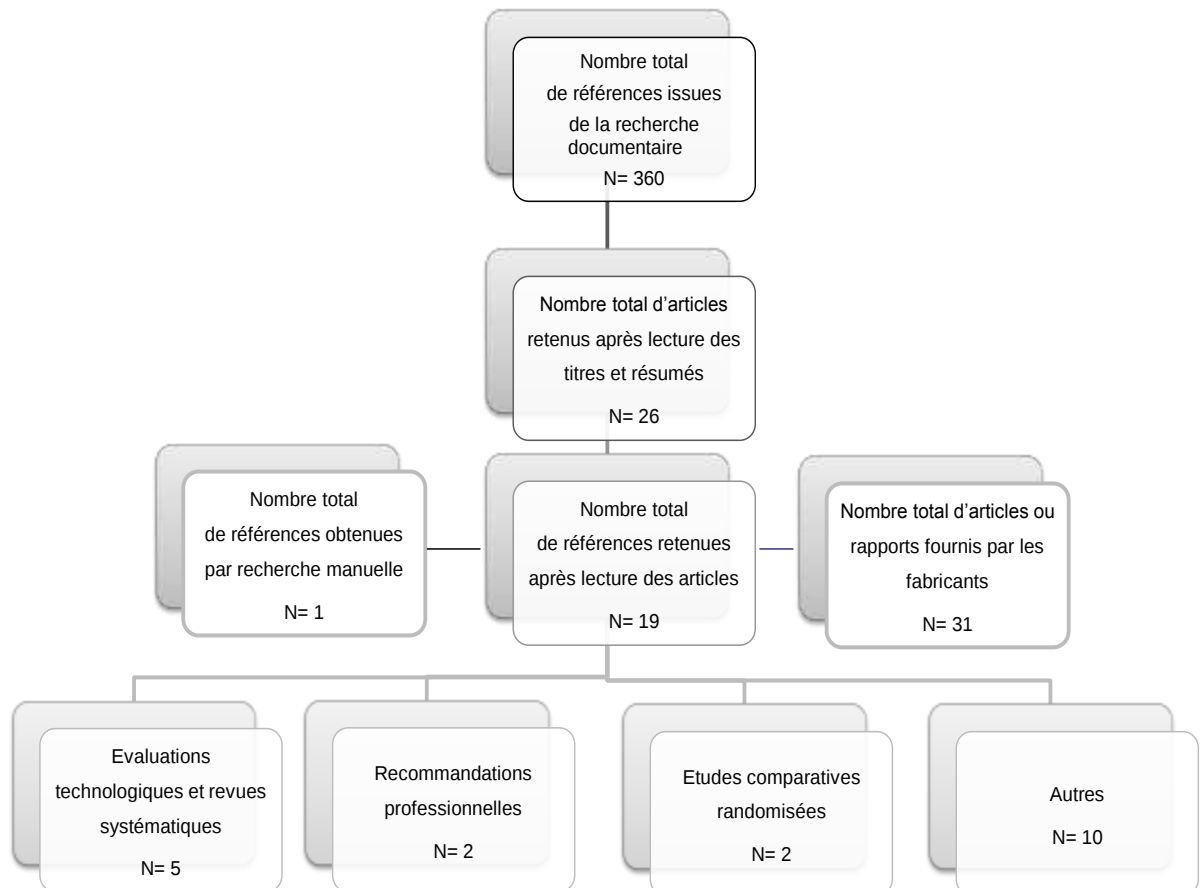
- **Critères d'exclusion**

- revues de la littérature non systématique, article narratif de type éditorial ;
- études rétrospectives ;
- effectif global analysé inférieur à 25 patients ;
- études *in vitro*, biomécaniques, menées chez l'animal ou évaluant la technique chirurgicale (mode opératoire, voie d'abord, etc.) ;
- études fondées sur plusieurs situations cliniques ;
- publications sans résumé ;
- les posters, les résumés d'études sans article publié ;
- les études non publiées, sans rapport d'étude clinique fourni ;
- les études dans lesquelles aucun résultat n'était exprimé sous forme de calcul statistique ;
- les études pour lesquelles aucun DM n'a pu être identifié nommément ;
- les études portant sur un dispositif médical ne disposant pas de marquage CE ;
- les études portant sur un DM dont aucune de ces indications ne rentre dans le champ de l'évaluation ;
- les recommandations, consensus et revues de la littérature dans lesquels des liens d'intérêt existaient ou n'étaient pas déclarés.

2.4.3. Résultats de la sélection des articles

360 références bibliographiques ont été identifiées à partir de la recherche bibliographique effectuée sur *Medline* et une à partir de la recherche manuelle. 31 rapports d'étude ou publications ont été fournis par les demandeurs (BOSTON SCIENTIFIC, SAINT JUDE MEDICAL). Parmi ces références, 19 ont été retenues et analysées.

Figure 2 : nombre d'articles sélectionnés, analysés et retenus



La liste des études analysées non retenues est détaillée en Annexe 5.

3. Evaluation - analyse des données

3.1. Evaluations technologiques et recommandations

Les divergences de conclusions et les nouvelles publications non prises en compte dans les évaluations technologiques nous ont conduits à ré-analyser et décrire l'ensemble des études retenues dans le chapitre « études cliniques », indépendamment des évaluations technologiques disponibles dont les conclusions ont été rapportées ci-après.

3.1.1. Evaluations technologiques

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Royaume Uni (2009) (40)

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a réalisé une évaluation (*interventional procedure overview*) sur les procédures interventionnelles percutanées de FAAG dans les FA non valvulaires en prévention des événements thromboemboliques, basée sur une revue rapide de la littérature et sur l'avis d'experts (40). La revue systématique avait inclus jusqu'en mars 2010 les études cliniques évaluant la sécurité et/ou l'efficacité de ce type de procédure. Les critères et modalités de sélection des études n'étaient pas clairement détaillés.

Au total, les résultats portant sur 1069 patients issus d'une étude randomisée contrôlée (RCT), de six séries de cas et de deux rapports additionnels portant sur la sécurité, issus de l'étude RCT, ont été analysés (41-47).

Sur la base des résultats de ces études et des avis des experts, le NICE avait conclu en 2011 que :

- les données suggéraient que la fermeture transcutanée de l'AAG était efficace pour réduire le risque d'accident thromboembolique lié à la FA non valvulaire. Un risque de complication mortelle existait mais avec une incidence faible ;
- la sélection des patients à implanter devait être réalisée par une équipe multidisciplinaire incluant un cardiologue et les cliniciens appropriés expérimentés dans la prise en charge des patients en FA à risque d'AVC ;
- la procédure devait être pratiquée uniquement dans une unité avec une activité de chirurgie cardiaque sur site ;
- l'intervention était techniquement difficile et nécessitait d'être réalisée par une équipe de cliniciens formés et disposant d'une expérience suffisante de la procédure ;
- tous les événements indésirables associés à l'implantation devaient être rapportés au Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

- Centre hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM), Québec (2011) (48)

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé (DETMIS) du Centre hospitalier Universitaire du Montréal (CHUM) au Québec a publié une évaluation technologique en 2011 sur la fermeture de l'AAG dans la prévention des AVC chez les patients présentant une FA non valvulaire et une contre-indication aux anticoagulants (48). Les critères et modalités de sélection des études n'étaient pas clairement détaillés.

La revue de la littérature réalisée avait retenu sept études qui portaient sur les dispositifs ACP (1), WATCHMAN (2) et PLAATO (4) (41, 44-46, 49-51).

L'implantation de dispositifs de fermeture de l'AAG était considérée comme une procédure invasive non dénuée de complications, en particulier pendant la période péri-opératoire, lesquelles pouvant nécessiter une intervention chirurgicale assez lourde. Les événements indésirables

observés étaient communs aux autres procédures interventionnelles et diminuaient de manière importante avec l'expérience de l'opérateur (courbe d'apprentissage).

La DETMIS avait recommandé que le CHUM puisse proposer ce type d'intervention en dernier recours aux patients qui ne peuvent bénéficier d'anticoagulants oraux en raison de l'absence d'alternative thérapeutique chez ces patients. Seuls les patients à haut risque d'AVC avec une contre-indication à la warfarine étaient concernés par cette procédure, après avoir considéré les différentes alternatives thérapeutiques validées dans ce domaine. Dans ce contexte, il était recommandé de délivrer aux patients une information claire et détaillée décrivant les avantages et les complications péri et postopératoires possibles, afin d'éclairer leur choix. Les anticoagulants non AVK en cours de développement en 2011 avaient été considérés comme pouvant potentiellement représenter une alternative thérapeutique en palliant certaines contre-indications des AVK. Les données disponibles sur la sécurité de l'implantation et l'efficacité des dispositifs de fermeture de l'AAG ne permettaient pas de proposer cette procédure à tous les patients en FA. Le maintien d'un registre des cas au CHUM avait été recommandé.

- **Ludwig Boltzmann Institut (LBI), Autriche (2011) (52)**

Une revue systématique a été réalisée en 2011 par le LBI pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la fermeture transcutanée de l'AAG. Les études prospectives de plus de cinquante patients, comparatives pour les critères d'efficacité et contrôlées ou non pour les critères de sécurité, ont été analysées. Les sept études retenues comprenaient une étude comparative avec WATCHMAN (41) pour l'efficacité et six études pour la sécurité avec PLAATO et WATCHMAN (42-45, 50, 51).

Sur la base de ces données, la fermeture percutanée de l'AAG a été considérée comme non inférieure à la warfarine sur un critère composite d'efficacité. Néanmoins, cette technique apparaissait moins sûre, principalement en raison des complications liées à la procédure et au DM. Ce geste pourrait représenter une alternative pour les patients contre-indiqués aux AOC mais aucune étude avec un DM commercialisé n'était disponible sur cette population. Dans ce contexte, le LBI n'avait pu conclure sur l'efficacité et la sécurité de ce DM pour cette population particulière et la mise à disposition de cette technique n'avait pas été recommandée.

- **National Health Committee (NHC), Nouvelle Zélande (2013) (53)**

Le NHC a réalisé en 2013 une revue de la littérature sur les données cliniques et économiques disponibles sur la FAAG avec le dispositif WATCHMAN et publiées jusqu'en novembre 2012. Les critères et modalités de sélection des études n'étaient pas clairement détaillés (40). Une RCT (PROTECT-AF) (41) et les résultats préliminaires de deux autres études (PREVAIL, ASAP) ont été retenus concernant les données d'efficacité et de sécurité.

Les indications potentielles du dispositif WATCHMAN ne concernaient qu'une sous population des patients en FA et son impact potentiel sur la prévention des AVC a été considéré, pour cette raison, comme limité.

Les résultats des études en cours et d'éventuelles études réalisées en Nouvelle Zélande étaient attendus avant de pouvoir évaluer le dispositif pour une utilisation en Nouvelle Zélande.

3.1.2. Recommandations professionnelles

- **Recommandation de l'European Society of Cardiology (ESC) sur la prise en charge de la FA (2012) (24)**

Des études non randomisées sur des faibles nombres de patients ont permis de montrer la faisabilité de cette technique. Les études PROTECT-AF et CAP avec le dispositif WATCHMAN ont été analysées (41, 50). Pour le dispositif ACP, une seule étude de faisabilité et de sécurité a été rapportée (49).

Le niveau de preuve d'efficacité et de sécurité était décrit comme insuffisant pour recommander cette approche à tous les patients autres que ceux contre-indiqués aux OAC. En l'absence d'étude contrôlée pour cette population particulière, cette recommandation était basée uniquement sur un consensus d'experts. Des études randomisées de puissance suffisante étaient attendues pour comparer, chez des patients à haut risque avec un suivi sur le long terme, les techniques de fermeture de l'AAG aux OAC (y compris aux OAC non-AVK). La nécessité de prise d'aspirine à vie après implantation, avec le risque hémorragique significatif que cela implique, représentait un argument qui pouvait peser en défaveur du choix de ce type d'intervention. La FAAG n'a pas été considérée comme une alternative aux OAC pour réduire le risque d'AVC.

Au final, l'ESC a conclu que la fermeture percutanée de l'AAG pouvait être considérée comme une alternative chez les patients à haut risque d'AVC et avec une contre-indication aux anticoagulants oraux (classe IIb, niveau B : Holmes (PROTECT-AF) (41) et Reddy (CAP) (50)).

- Recommandation sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT (54)

La HAS a actualisé en 2014 ses recommandations concernant la pratique clinique sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT. Concernant la fermeture transcutanée de l'AAG, il a été jugé que ce type de dispositif ne constituait pas une alternative à la warfarine en prévention secondaire et que les données disponibles étaient insuffisantes pour faire une recommandation professionnelle sur ce type de dispositif dans ce contexte. Il a été souligné que l'utilisation de ce dispositif, qui a commencé, devrait être incluse dans un protocole d'évaluation dans la population des patients présentant une contre-indication aux anticoagulants oraux.

3.2. Etudes cliniques

Une synthèse intégrant les données disponibles pour chaque DM a été réalisée pour chacun des critères suivants :

- La qualité des études ;
- les patients sélectionnés ;
- les résultats sur le succès de l'implantation et la durée d'intervention ;
- les résultats sur les critères d'efficacité ;
- les résultats sur les critères de sécurité : événements indésirables majeurs et graves, AVC et AIT, embolie systémique, épanchement péricardique, tamponnade, perforation cardiaque, chirurgie cardiaque, thrombus lié au dispositif, migration du DM, hémorragie grave et décès global.

Les résultats sous forme de résumé tabulé sont disponibles, pour chacune des études retenues, en Annexe 9. Résumés tabulés des études analysées

3.2.1. Qualité des études analysées

Au total, ont été analysés douze études cliniques, deux études randomisées contrôlées, quatre registres et six séries de cas prospectives. Le résumé tabulé de chacune de ces études est disponible en Annexe 9.

Sur les douze études prospectives retenues et publiées entre 2009 et 2013, dix étaient multicentriques (42, 50, 51, 55-61), six incluaient des centres investigateurs nord-américains (42, 50, 56-58, 61) et huit au moins un centre européen (42, 44, 55, 57, 59-62).

Sur ces douze études, quatre ont été réalisées avec le dispositif PLAATO, dont la commercialisation a été arrêtée (42, 44, 51, 56), quatre avec le dispositif WATCHMAN (faisant l'objet de sept publications ou rapports d'étude) (41, 50, 57, 58, 60, 63, 64), trois avec le dispositif ACP (55, 59, 61) et une avec les dispositifs ACP et WATCHMAN (étude non randomisée) (62).

Seules trois études ont été réalisées uniquement chez des patients éligibles à un traitement au long cours par anticoagulant (50, 57, 58). Pour six autres études, les patients ne devaient pas être éligibles aux anticoagulants oraux pour cause de contre-indication à la warfarine ou aux AVK dans cinq études (42, 56, 59-61) et pour cause de contre-indication ou de non acceptation des AVK au long cours dans une étude (51). Dans une étude, les patients devaient présenter une contre-indication aux AVK ou un antécédent d'AVC sous traitement AVK bien conduit (44). Dans deux autres études, les patients inclus pouvaient être traités par AVK ou antiagrégant plaquettaire (AAP) après l'intervention (55, 62).

Le comparateur utilisé dans les deux seules études comparatives randomisées disponibles, réalisées avec le dispositif WATCHMAN, était un traitement AVK par warfarine à dose efficace (57, 58). Aucun résultat publié d'étude comparant ce type de DM avec les nouveaux anticoagulants non-AVK n'est disponible. Une seule étude a comparé les deux dispositifs de fermeture commercialisés, mais de manière non randomisée (62).

Les patients recrutés devaient être en fibrillation auriculaire non valvulaire, paroxystique, persistante ou permanente dans cinq études (50, 55, 57, 58, 60), paroxystique ou continue dans trois études (44, 51, 56) et paroxystique ou permanente dans une étude. Aucune précision n'était donnée sur le type de FA dans trois études (42, 61, 62). Dans trois études, la durée de la FA était précisée et devait être supérieure ou égale à trois mois (42, 51, 56).

Les profils de risque d'AVC des patients recrutés étaient différents dans les études avec, comme critères d'inclusion : un score CHADS₂ ≥1 (50, 57, 60), un score CHADS₂ ≥2 (51, 56, 58), un haut risque d'AVC (62), un score CHA₂DS₂-VASc ≥2 (59), un score CHADS₂ ≥1 ou un CHA₂DS₂-VASc ≥2 (61), un antécédent d'AVC/AIT ou un ou deux facteurs de risque d'AVC (42) ou une absence de critère d'inclusion décrit sur ce paramètre (44, 55).

La définition de la contre-indication aux anticoagulants n'était pas identique entre les études avec, dans plusieurs études, des motifs d'exclusion aux AVK possiblement assez larges (instabilité de l'INR), non décrits de manière précise (balance bénéfice/risque défavorable, risque de chute élevé) ou non détaillés. Les critères de non éligibilité aux AVK sont reportés en Annexe 7.

Dans toutes les études, l'implantation du dispositif de fermeture était suivie de la mise en place d'un traitement anti-thrombotique. L'efficacité et le risque hémorragique additionnel induit par ces traitements pharmacologiques doivent être pris en compte dans l'interprétation du résultat de ces études.

Pour les cinq études avec uniquement des patients non éligibles aux AVK (42, 56, 59-61), une bithérapie orale associant clopidogrel et aspirine sur une période de temps limitée, suivie par un traitement par aspirine à vie, était recommandée. Entre ces études, les schémas de traitement anti-thrombotique divergeaient sur la durée de traitement par clopidogrel (1 à 6 mois) et la dose journalière d'aspirine.

Pour les patients éligibles aux AVK, implantés avec le dispositif WATCHMAN, les traitements antiagrégants n'étaient pas non plus homogènes dans les deux seules études randomisées contrôlées disponibles. Dans l'étude PREVAIL, les patients implantés avec WATCHMAN étaient traités par AVK et aspirine 81mg/j pendant la phase d'endothélialisation du dispositif et par AVK seul, à vie, ensuite (58), alors qu'ils n'étaient traités que par AVK pendant la 1^{ère} phase dans l'étude PROTECT-AF (57). Les schémas des traitements anti-thrombotiques et les modalités de suivi préconisés dans les études sont détaillés en Annexe 6.

Dans deux études avec ACP, les patients pouvaient être traités par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (55, 62).

Entre une et cinq visites (incluant un examen clinique) étaient programmées la 1^{ère} année en fonction des études. Au moins une échographie transoesophagienne (ETO) était prévue au

protocole dans toutes les études mais le nombre total d'ETO à réaliser (de 1 à 3 prévus) durant le suivi et la, ou les, date(s) d'examen (de 45 jours à 12 mois post-intervention), différaient selon les études.

Un ou plusieurs critères de jugement principal d'efficacité et/ou de sécurité était définis à priori dans huit études (42, 50, 51, 56-58, 60, 62). Des analyses multiples ont été réalisées sans prise en compte de l'inflation du risque alpha pour les critères secondaires dans toutes les études comparatives.

La définition des critères de jugement (critère composite d'efficacité et de sécurité, succès de l'occlusion de l'AAG, définition des fuites au niveau du DM, évènement indésirable majeur) n'était pas concordante entre les études.

Les fabricants des DM étudiés étaient déclarés comme « soutiens financiers » dans neuf études (42, 44, 50, 51, 55-58, 60) et au moins un auteur avait déclaré un lien d'intérêt avec ces firmes dans trois études (42, 61, 62).

Les sources potentielles de conflits déclarés et des commentaires méthodologiques pour chaque étude sont détaillés en Annexe 8.

Douze études portant sur les dispositifs PLAATO, WATCHMAN et ACP ont été retenues.

Le dispositif WATCHMAN est le seul implant de fermeture de l'AAG pour lequel les résultats (analyses intermédiaires) d'études randomisées sont disponibles, chez des patients éligibles à un traitement par warfarine (AVK) au long cours (PROTECT-AF et PREVAIL).

L'intérêt des dispositifs PLAATO, WATCHMAN et ACP a été évalué chez des patients non éligibles à la warfarine dans des études de plus faible niveau de preuve (séries de cas prospectives et registre non comparatif).

La seule étude ayant comparé les dispositifs WATCHMAN et ACP n'était pas randomisée.

Le niveau de risque d'AVC des patients à inclure était variable selon les études.

Les schémas des traitements anti-thrombotiques en post-intervention différaient entre les études, y compris pour des études portant sur le même DM, avec le même type de patients implantés (éligible ou non au AVK).

Au moins un suivi de contrôle par ETO était prévu, dans toutes les études entre, 1 et 6 mois.

Tableau 7 : types d'études analysées

Référence de l'étude	Type d'étude	Traitement(s) étudié(s)	Critères d'inclusion			Patients inclus
			FA	Facteur de risque d'AVC	Eligibilité aux AVK	
Ostermayer, 2005 (42)	Série des cas : prospective, non randomisée, non consécutive, multicentrique (Europe, USA, Canada)	PLAATO	≥3 mois	AIT ou AVC ou ≥ 1FR (EU) ou ≥ 2 FR (US)	Non	111
Block, 2009 (56)	Série des cas : prospective, non randomisée, non consécutive, multicentrique (Canada, USA)	PLAATO	Paroxystique ou continue ≥3 mois	CHADS ₂ ≥2	Non	64
Park, 2009 (44)	Registre : prospectif, consécutif, monocentrique (Allemagne)	PLAATO	Paroxystique ou permanente	n/a	Non (1)	73
Bayard, 2010 (51)	Série de cas : prospective, non consécutive, non randomisée, multicentrique (Europe)	PLAATO	Paroxystique ou continue ≥3 mois	CHADS ₂ ≥2	Non	180
Holmes, 2009 Reddy, 2013 BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (41, 57, 63)	Etude : prospective, comparative, randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert (Allemagne, USA)	WATCHMAN vs warfarine	Paroxystique, persistante ou permanente	CHADS ₂ ≥1	Oui	707 (463 vs 244)
Reddy, 2011 (CAP) (50)	Registre : prospectif, multicentrique (USA)	WATCHMAN	Paroxystique, persistante ou permanente	CHADS ₂ ≥1	Oui	460
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	Etude : prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert (USA)	WATCHMAN vs warfarine	Paroxystique, persistante ou permanente	CHADS ₂ ≥2	Oui	407 (269 vs 138)
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	Série des cas : prospective, non randomisée, multicentrique (Europe)	WATCHMAN	Paroxystique, persistante ou permanente	CHADS ₂ ≥1	Non	150
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	Registre : prospectif, multicentrique (Europe)	ACP	Paroxystique, persistante ou permanente	n/a	n/a	204
Urena, 2012 (61)	Série de cas : prospectif, non randomisée, consécutive, multicentrique (Canada)	ACP	—	CHADS ₂ ≥1 ou CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	Non	52
Chun, 2013 (62)	Série de cas : prospective, consécutive, comparative, non randomisée, monocentrique, en ouvert (Allemagne)	ACP vs WATCHMAN	—	Haut risque d'AVC	n/a	80 (40 vs 40)
Kefer, 2013 (59)	Registre : prospectif, consécutif, multicentrique (Belgique)	ACP	Paroxystique ou permanente	CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	Non	90

(1) CI aux AVK ou ATCDT d'AVC sous AVK à dose efficace

(2) FR : facteur de risque d'AVC (insuffisance cardiaque congestive, FEVG <40%, HTA >160 mm Hg, diabète, âge ≥65 ans, ATCDT d'IDM ou de sténose coronaire

3.2.2. Type de patients concernés

Le nombre de patients implantés avec un DM de fermeture de l'appendice auriculaire gauche dans les douze études retenues était au total de 2156 (428 avec PLAATO, 1342 avec WATCHMAN et 386 avec ACP) avec des disparités importantes de taille d'échantillon, compris entre 40 et 463 patients selon les études.

La majorité des patients inclus étaient des hommes, avec une moyenne d'âge supérieure à 70 ans (comprise entre 70 et 76 ans).

Dans six études, entre 30% et 52% des patients étaient en FA paroxystique (55, 57-59, 61, 62) alors qu'ils étaient seulement 11% dans ce cas dans une étude (44). Dans les cinq autres études (42, 50, 51, 56, 60), la répartition selon le type de FA n'était pas renseignée mais les patients étaient, en majorité, en FA depuis plus de trois ans, dans trois de ces études (42, 51, 56).

Le score CHADS₂ moyen calculé était compris entre 2,2 et 3,1 et supérieur en moyenne à 2,5 dans toutes les études ayant inclus uniquement des patients non éligibles aux AVK (42, 51, 56, 60, 61). Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était égal à 4,4 dans une étude avec des patients non éligibles aux anticoagulants (59). Les patients présentant en moyenne le plus faible risque d'AVC étaient inclus dans l'étude randomisée PROTECT-AF avec respectivement 156 (34%) et 66 (27%) des patients avec un score CHADS₂ égal à 1 dans le groupe WATCHMAN et le groupe warfarine.

Moins de 30% des patients, dans les études incluant des patients éligibles aux AVK, étaient traités en prévention secondaire après un AIT/AVC alors qu'ils étaient plus de 30% dans ce cas dans les études avec des patients non éligibles aux AVK.

Le principal motif de non éligibilité aux AVK (décrit dans quatre des huit études incluant ce type de patients) était les antécédents d'hémorragie (59-61) et une balance bénéfique/risque jugée défavorable (51). Les motifs de contre-indication aux anticoagulants des patients inclus rapportés dans les études sont détaillés en Annexe 7.

Le diamètre moyen de l'appendice auriculaire gauche était compris entre 21 et 22 mm.

La durée de suivi moyenne des patients variait, selon les études, entre 9,8 et 44,6 mois. Elle était supérieure à 12 mois dans seulement cinq études (44, 56, 57, 60, 61), avec la plus longue période dans l'étude PROTECT-AF avec un suivi cumulé de 2621 patients-années (57). Dans l'étude PREVAIL, le suivi était limité, avec seulement 111 (27%) patients qui avait eu la visite de suivi à 18 mois (servant de *cut-off* pour la mesure du critère de jugement principal) (58).

Le nombre de patients était supérieur ou égal à 150 dans six des douze études, avec les effectifs les plus importants inclus dans les études avec WATCHMAN.

Les patients inclus étaient en majorité des hommes, de plus de 70 ans en moyenne. Le score CHADS₂ moyen était $\geq 2,5$ dans les études ayant inclus uniquement des patients non éligibles aux AVK. La durée de de suivi moyenne était supérieure à un an dans seulement cinq études.

Les patients inclus dans PROTECT-AF étaient ceux à plus faible risque d'AVC et représentaient l'effectif le plus important, avec le plus long suivi cumulé (2621 patients-années).

Tableau 8 : principales caractéristiques des patients inclus dans les études analysées

Référence de l'étude	Traitements étudiés	Patients	Age (années)	Sexe (Homme)	FA paroxystique	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -vasc	ATCDT AIT/AVC	Diamètre AAG (mm)	Durée de suivi (mois)
		N	Moy. ± SD [Range]	(%)	N (%)	(Moy. ± SD)		N (%)	Moy. ± SD	Moy. ± SD
Ostermayer, 2005 (42)	PLAATO	111	71±9 [42-90]	59	—	2,5±1,3	—	42 (38)	22±4	9,8
Block, 2009 (56)	PLAATO	64	73 [43-90]	61	—	2,6	—	22 (34)	—	45
Park, 2009 (44)	PLAATO	73	73±10	51	8 (11%)	2,5±1,4	—	25 (34)	20,1±5,4	≥ 24
Bayard, 2010 (51)	PLAATO	180	70±10 [32-90]	66	—	3,1±0,8	—	106 (59)	21±4	9,6±6,9
BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (57)	WATCHMAN vs warfarine	707 (463 vs 244)	72±9 [46-95] vs 73±9 [41-95]	70,4 vs 70,1	200 (43) vs 99 (41)	2,2±1,1 vs 2,3±1,2	3,2±1,4 vs 3,5±1,5 (p=0,02)	82 (18) vs 49 (20)	—	44,6±22,3 vs 44,3±19,0
Reddy, 2011 (CAP) (50)	WATCHMAN	460	74±8	65	—	2,4	—	—	—	Médiane : 4,8
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	WATCHMAN vs Warfarine	407 (269 vs 138)	74 vs 75	68,4 vs 68,5	131 (49) vs 71 (51)	2,6±1,0 vs 2,6±1,0	3,8±1,2 vs 3,9±1,2	74 (27,5) vs 39 (28,3)	21,4±3,3 vs 21,7±3,6	11,8±5,8
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	WATCHMAN	150	72±7	64	—	2,8±1,2	4,4±1,7	61 (41)	—	14,4±8,6
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	ACP	204	74±9 [34-92]	60,5	63 (31)	2,6±1,3 [0-5]	—	—	—	Suivi à 6 mois : 183 (94 %)
Urena, 2012 (61)	ACP	52	74 ± 8	57,7	27 (52)	3 [2-4]	5 [4-6]	AVC : 29 (56) AIT : 3 (6)	20±3	20±5
Chun, 2013 (62)	WATCHMAN vs ACP	80 (40 vs 40)	76±8 vs 76±9	55 vs 60	16 (40) vs 12 (30)	—	4,1±1,5 vs 4,5±1,8	6 (15) vs 12 (30)	21,3±3,4 vs 20,2±3,6	Médiane : 12
Kefer, 2013 (59)	ACP	90	74±8	62	40 (44)	—	4,4±1,8 [2-9]	34 (37)	21,6± 4,4	Suivi à 1 an : 75 (83 %)

3.2.3. Succès de l'implantation et durée d'intervention

La définition du succès différait entre les études et plusieurs critères se rapportant à ce type de succès ont été décrits sous des termes différents (succès de l'implantation, succès de la procédure, succès de la fermeture, succès de la mise en place du DM, succès du traitement ou de la technique). Dans toutes les études le succès de l'implantation était défini par le nombre de patients pour lesquels un DM a pu être introduit, mis en place et libéré.

Dans cinq études, d'autres critères de succès couvraient également un champ plus large et couplaient l'introduction et le déploiement réussi du DM avec plusieurs paramètres parmi les suivants :

- l'absence d'évènement indésirable majeur ou grave, l'absence de thrombus ou de détérioration du DM, durant les différentes périodes de suivi (durant l'hospitalisation initiale, le premier ou les deux premiers mois) (42, 51, 56, 59);
- l'occlusion de l'AAG avec l'absence de fuite au niveau du DM ou un niveau de fuite jugé « acceptable » (avec un seuil de 3 mm ou de 5 mm de diamètre de fuite selon les études) contrôlé par ETO à des temps de suivi différents (immédiatement après l'intervention, à 1 mois, 2 mois, 6 mois) (42, 51, 55, 56, 59).

Les résultats sur ces critères sont détaillés dans les résumés tabulés des études correspondantes.

Le pourcentage de patients pour lesquels l'implantation d'un DM de l'AAG a été possible variait selon les études et le dispositif utilisé. Il était compris entre 90% et 97% avec le dispositif PLAATO, entre 88% et 95% avec WATCHMAN et entre 94% et 100% pour le dispositif ACP.

Les raisons évoquées en cas d'échec de l'implantation étaient liées à des complications durant la procédure (épanchement péricardique, perforation, tamponnade, embolie gazeuse, instabilité ou migration du DM ...), à l'impossibilité d'accès à l'AAG, à la détection d'un nouveau thrombus dans l'oreillette gauche/AAG, à l'anatomie complexe de l'AAG ou encore à la non obtention des critères de relargage du DM. Dans deux études, des procédures d'implantation ont été annulées car les patients ne remplissaient plus les critères d'inclusion entre la date de randomisation et celle prévue pour l'implantation (57, 58). Dans trois études, les raisons de non implantation n'étaient pas décrites (50, 55, 56).

Dans le registre CAP, les centres avaient tous acquis une expérience de l'implantation du WATCHMAN en incluant des patients dans l'étude PROTECT-AF (50). Les critères d'inclusion des patients étaient identiques mais les patients inclus différaient significativement en termes d'âge (72 ± 9 versus 74 ± 8 ; $p < 0,001$) et de score CHADS₂ ($2,2 \pm 1,2$ versus $2,4 \pm 1,2$; $p < 0,001$) entre le registre CAP et l'étude PROTECT-AF (analyse intermédiaire avec un suivi médian de 2,5 ans). Dans cette comparaison historique, le temps d'intervention et le taux de succès de l'implantation apparaissaient comme meilleurs dans le registre CAP.

Tableau 9 : taux d'implantation et durée d'intervention dans PROTECT-AF et CAP

	PROTECT-AF (N=542)	CAP (N=460)	p
Durée de la procédure, min (moy±SD)	62±34	50±21	<0,001
Succès de l'implantation, N/total (%)	485/542 (89,5)	437/460 (95,0)	0,001

Avec WATCHMAN, les taux d'implantation les moins élevés et les durées d'intervention les plus longues ont été obtenus dans l'étude la plus ancienne (PROTECT-AF) avec des patients à plus faible risque d'AVC en comparaison d'autres études avec WATCHMAN. Ces résultats ont été

expliqués par l'expérience acquise au niveau des centres implantateurs et par la modification des programmes de formation des opérateurs, dispensés par le fabricant.

L'observance aux examens de contrôle par ETO de contrôle était variable et d'autant plus faible que la date de l'examen était éloignée de l'implantation.

Dans les études avec PLAATO, des fuites considérées comme légères (≤ 3 mm ou $< 10\%$ de l'orifice) étaient retrouvées dans des proportions très variables (de 13% à 26% des patients) et des temps de suivi (en post-implantation jusqu'à 6 mois), en fonction des études. Un taux de 2% de fuite sévère (> 3 mm) à 6 mois était rapporté dans une étude (42).

Dans les études avec WATCHMAN, des fuites considérées comme sévères (> 5 mm) ont été rapportées avec des taux plus élevés dans PROTECT-AF (7,5% à 45 jours et 2,7% à 1 an) que dans PREVAIL (1,6% à 45 jours et 0,7% à 1 an). Ces fuites résiduelles sévères avaient nécessité, conformément aux protocoles, de prolonger le traitement par warfarine au-delà de 45 jours pour ces patients.

Dans les études avec ACP, des fuites > 3 mm étaient décrites avec des taux inférieurs à 2% sur un intervalle de 6 mois dans le registre post-commercialisation d'ACP et dans l'étude de Kefer (59). Des fuites < 3 mm avec des taux de 9% et 4% en post-intervention et de 4% et 16% à 6 mois ont été retrouvées respectivement dans l'étude de Kefer (59) et d'Urena (61).

Le nombre de DM utilisés par procédure était renseigné dans six études. Le dispositif PLAATO initialement prévu avait dû être recapturé pour un changement de taille chez 9 (12,3%) et 35 (19,4%) patients respectivement dans les études de Park et de Bayard (44, 51). Le nombre moyen d'implants utilisés par procédure était de $1,5 \pm 0,9$ (0-5) dans l'étude PREVAIL contre 1,6 dans l'étude PROTECT-AF et 1,40 dans le registre CAP. Dans PREVAIL, une recapture complète d'au moins un DM durant l'intervention avait été nécessaire pour 81 (31%) patients et au moins 2 recaptures complètes pour 33 (12%) patients sur les 265 patients pour lesquels une procédure avait été initiée. Dans l'étude de Kefer, un succès de l'implantation après la 1^{ère} tentative a été retrouvé pour seulement 65% des patients, les autres ayant nécessité plusieurs tentatives de mise en place. Un changement de taille a été nécessaire pour 7% des patients (59).

La durée d'intervention moyenne était comprise, suivant les études, entre 48 et 68 minutes, avec des variations interindividuelles importantes dans les études (avec des écarts types, à la moyenne, compris entre 15 et 34 minutes).

Le nombre de patients implantés, la durée d'intervention, les motifs de non implantation et les fuites résiduelles mesurées sont détaillés pour chaque étude dans le Tableau 10 .

Le taux de patients implantés était compris entre 90% et 97% avec le dispositif PLAATO, entre 88% et 95% avec WATCHMAN et entre 94% et 100% pour le dispositif ACP, selon les études.

Les motifs de non implantation répondaient à des interruptions prématurées de l'intervention, liées à des complications, aux difficultés d'accès et de positionnement du DM dans l'AAG ou à la découverte d'un thrombus dans l'oreillette gauche ou l'AAG.

Une variabilité importante des durées d'intervention a été constatée dans chaque étude. En moyenne, plus d'un DM était nécessaire par intervention (pour cause de recapture et/ou de changement de taille du DM durant l'intervention).

L'observance aux examens de contrôle par ETO prévu aux protocoles n'était pas optimale dans les études. Les résultats de suivi par ETO disponibles ont montré qu'il existe un risque d'absence d'occlusion complète de l'AAG, retrouvé, quel que soit le DM, avec une fréquence élevée pour les fuites légères (10 à 26%) jusqu'à 6 mois et limitée pour les fuites sévères (0,7 à 2%) après 6 mois.

Tableau 10 : taux de patients implantés, durée d'intervention, motifs de non implantation et fuites résiduelles

Etude	DM implanté	N	Patients implantés (%)	Durée d'intervention (min)	Motifs d'échec de l'implantation	Fuites résiduelles (% patient avec une ETO)
Ostermayer, 2005 (42)	PLAATO	111	108 (97)	68 ± 28	- Thrombus dans l'AG : 1 - Perforation de l'artère fémorale droite : 1 - Tamponnade après la ponction transseptale : 1	- Fuite de 1 à 3 mm, post-implantation : 14/108 (13%) - Fuite >3mm à 6 mois : 1/50 (2%)
Block, 2009 (56)	PLAATO	64	61 (95)	—	ND	Dégradation du niveau de fuite durant le suivi (non >3mm) : 6/23 (26%)
Park, 2009 (44)	PLAATO	73	71 (97)	57,7±18,4	- Décès 1h post procédure lié à la migration du DM : 1 - Chirurgie cardiaque pour instabilité du DM : 1	Fuite <10% de l'orifice de l'AAG, - entre 3 et 6 mois : 12/52 (23%)
Bayard, 2010 (51)	PLAATO	180	162 (90)	65±31	- Anatomie de l'AAG : 8 - Diamètre de l'orifice de l'AAG trop large : 6 - Accès à l'AAG impossible : 2 - Complication durant la ponction transseptale : 1 - Echec du test de stabilité avant relargage : 1	Absence ou fuite ≤3 mm : - à 2 mois : 126/140 (90%)
BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (57)	WATCHMAN	463	408 (88)	62±34	- Critères de libération du DM non atteints : 29 - Absence de tentative d'implantation : 14 - Evènements non fatals liés à la procédure : 12	Prolongation de la warfarine pour fuite > 5mm : - à 45 jours : 30 (7,5%), - à 6 mois : 14 (3,6%) - à 1 an : 10 (2,7%)
Reddy, 2011 (CAP) (50)	WATCHMAN	460	437 (95)	50±21	ND	ND
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	WATCHMAN	269	252 (94)	—	- Critères de libération du DM non atteints : 10 - Absence de tentative d'implantation : 4 - Nouveau thrombus détecté dans OG/AAG : 2 - Perforation avec tamponnade : 1	Fuite >5mm : - à 45 jours : 4 /243 (1,6%), - à 6 mois : 2/234 (0,9%) - à 1 an : 1/134 (0,7%)
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	WATCHMAN	150	142 (95)	51,5±27,7	- Anatomie de l'AAG : 7 - Procédure interrompue liée à un épanchement péricardique : 1	ND
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	ACP	204	197 (97)	—	ND	Fuite >3 mm : - pré-sortie : 1/196 (0,5%)- 1 mois : 2/180 (1,1%) - 6 mois : 2/174 (1,1%)
Urena, 2012 (61)	ACP	52	51 (98)	—	- Migration du DM per-procédure : 1	Fuite ≥1 et <3 mm : - en post-implantation : 7/51 (14%) - à 6 mois : 6/37 (16%)
Chun, 2013 (62)	WATCHMAN Vs ACP	80 (40 vs 40)	38 (95) vs 40 (100)	48 ±16 vs 47 ± 15	Groupe WATCHMAN : - Embolie gazeuse avec tachycardie ventriculaire : 1 - Echec de positionnement lié à un AAG complexe : 1	Fuite <5 mm, à 6 semaines : - WATCHMAN : 5/38 (13%) - ACP : 0/40 (0%)
Kefer, 2013 (59)	ACP	90	89 (99)	—	- 1 anatomie non compatible (orifice >30mm)	Fuite ≥3 mm : - en post-implantation : 1/90 (1%) - absence d'ETO de suivi disponible pour ce patient Fuite <3 mm : - en post-implantation : 8/90 (9%) - entre 6 et 12 mois : 2/50 (4%)

3.2.4. Evaluation de l'efficacité

Il est important de souligner que les résultats mesurés sur les accidents ischémiques sont le reflet de l'effet du DM et du traitement anti-thrombotique séquentiel associé en post-intervention. Il en est de même concernant le risque hémorragique.

Un critère de jugement principal composite incluant le taux de survenue d'AVC a été utilisé dans trois études avec WATCHMAN (57, 58, 60) et dans trois études avec PLAATO (42, 51, 56).

► Critère composite

PLAATO

La survenue d'AVC était incluse dans le critère de jugement principal portant sur les événements indésirables considérés comme majeurs pendant le premier mois post-implantation du PLAATO dans les études d'Ostermayer (42) et de Block (56).

Les résultats sur ce critère ont été décrits dans le chapitre « événements indésirables majeurs et graves ».

WATCHMAN

Dans trois études avec WATCHMAN, le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite associant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques), les décès d'origine cardiovasculaire ou inexplicée et les embolies systémiques.

Des données prospectives comparatives sont disponibles dans deux études randomisées (PROTECT-AF et PREVAIL) avec WATCHMAN, incluant uniquement des patients éligibles à la warfarine (57, 58).

L'étude randomisée contrôlée PROTECT-AF a évalué le dispositif WATCHMAN par rapport à un traitement par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA, avec un score CHADS₂ ≥1 (57). Les patients étaient traités par au moins 45 jours de warfarine, traitement suivi d'une bithérapie clopidogrel et aspirine puis d'un traitement par aspirine seule à vie dans le groupe WATCHMAN et par warfarine dans le groupe contrôle.

Au total, 707 patients ont été inclus, dont 463 dans le groupe WATCHMAN et 244 dans le groupe contrôle (randomisation 2 :1). Plusieurs analyses intermédiaires successives de cette étude ont été réalisées sur des durées de suivi croissantes (600 patients-années (PA), 1500 PA et 2621 PA). Le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite associant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques), de décès d'origine cardiovasculaire ou inexplicée et d'embolies systémiques. Les analyses ont été réalisées sur la population de patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort (intention de traiter), sur la population de patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN et sur la population des patients randomisés dans le groupe contrôle, ayant été traités par warfarine à J0 ou à J45 (per protocole). Dans les analyses en per protocole, la durée de suivi débutait après l'arrêt de la warfarine dans le groupe WATCHMAN et les événements indésirables précédant ces dates étaient censurés.

L'analyse sur le critère principal d'efficacité dans la population en intention de traiter (ITT) a montré pour ces événements un risque relatif de 0,60 (0,4-1,05) en faveur du groupe WATCHMAN par rapport au groupe contrôle, avec un suivi cumulé de 2621 PA. La non-infériorité de WATCHMAN par rapport au contrôle a été montrée à chaque point de suivi (probabilité supérieure à la borne de

non infériorité de 0,975) et la supériorité a été atteinte à 2 621 patients-années (probabilité supérieure à la borne de supériorité de 0,95).

Tableau 11 : résultats sur le critère principal d'efficacité sur les différentes périodes de suivi cumulé de l'étude PROTECT-AF (analyse en ITT)

Cohorte analysée	Groupe WATCHMAN		Groupe Contrôle		Risque relatif (ICr 95%)	Probabilité à postériori	
	EI / PA	%PA (ICr 95%)	EI / PA	%PA (ICr 95%)		Non-infériorité	Supériorité
600 PA	4/416,7	4.4 (2,6- 6,7)	8/225,1	5.8 (3,0-9,1)	0.76 (0,39-1,67)	0.992	0.734
1 500 PA	11/1050,4	3.0 (2,1-4,3)	14/573,2	4.3 (2,6- 5,9)	0.71 (0,44- 1,30)	>0.999	0.846
2 621 PA	17/1774,2	2.3 (1,7- 3,2)	22/919,8	3.8 (2,5- 4,9)	0.60 (0,41-1,05)	>0.999	0.960

EI : nombre d'Evénements Indésirables ; %PA : incidence des EI pour 100 patients-années

Tableau 12 : résultats sur le critère principal de sécurité en ITT et en PP sur un suivi de 2621 PA de l'étude PROTECT-AF

Population	Groupe WATCHMAN		Groupe contrôle		Risque relatif (ICr 95%)	Probabilité à postériori	
	EI / PA	Taux (ICr 95%)	EI / PA	Taux (ICr 95%)		Non-infériorité	Supériorité
Intention de traiter (ITT)	39/ 1720,1	2.3 (1.7, 3.2)	34/ 901,2	3.8 (2.5, 4.9)	0.60 (0.41, 1.05)	>0.999	0,960
Per-Protocole (PP)	29/ 1614,4	1,8 (1,4-2,7)	33/ 900,6	3,7 (2,4-4,9)	0,50 (0,34-0,91)	>0.999	0,990

Les analyses en ITT et en per protocole (PP) atteignent les seuils de non infériorité et de supériorité sur les différentes populations analysées, avec une diminution du risque relatif compris entre 50 et 60%.

Tableau 13 : survenue de chacun des évènements composant le critère principal (population ITT) de l'étude PROTECT-AF

Type d'évènement	Groupe WATCHMAN (N=463)		Groupe Contrôle (N = 244)	
	EI	Fréquence	EI	Fréquence
AVC ischémique	24	5,2%	10	4,1%
Décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée	11	2,4%	14	5,7%
AVC hémorragique	2	0,4%	10	4,1%
Embolie systémique	2	0,4%	0	0,0%

Un certain nombre de faiblesses méthodologiques limitent la portée et l'extrapolabilité des résultats de l'étude PROTECT-AF (critères d'exclusion larges, exclusion de la période de suivi précédant l'arrêt des traitements anti-thrombotiques en per-protocole, proportion de patients à faible risque d'AVC, borne de non-infériorité large...).

L'étude randomisée contrôlée PREVAIL a évalué le dispositif WATCHMAN par rapport à un traitement par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA, éligibles à un traitement par warfarine au long cours, avec un score CHADS₂ ≥ 2 (58).

Au total, 407 patients ont été inclus, dont 269 dans le groupe WATCHMAN et 138 dans le groupe contrôle (randomisation 2 :1). Une analyse intermédiaire a été réalisée avec une durée de suivi moyenne de 11,8±5,8 mois. Tous les patients avaient un suivi minimum de six mois pour une durée théorique de cinq ans de suivi, prévue au protocole, mais seuls 111 (27%) patients avaient complété la visite de suivi à 18 mois.

Les analyses ont été réalisées sur la population de patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort (intention de traiter), sur la population de patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine (per protocole 1) et le traitement par clopidogrel (per protocole 2). Tous les patients randomisés dans le groupe contrôle et traités par warfarine étaient analysés dans les analyses en per protocole 1 (PP1) et per protocole 2 (PP2). Dans les analyses en per protocole, la durée de suivi débutait respectivement après l'arrêt de la warfarine ou du clopidogrel en PP1 et PP2 et les événements indésirables précédant ces dates étaient censurés.

Le premier critère de jugement principal était le taux de survenue à 18 mois du critère composite incluant accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué et embolie systémique.

Tableau 14 : résultats sur le critère principal de jugement de l'étude PREVAIL

Taux de survenue à 18 mois	Groupe WATCHMAN %PA	Groupe contrôle %PA	Risque relatif
	(ICr 95 %)	(ICr 95 %)	(ICr 95 %)
Critère composite (ITT)	6,4	6,3	1,07 (0,57-1,89)
Critère composite (PP1)	5,8	6,1	0,84 (0,41-1,55)
Critère composite (PP2)	5,8	6,2	1,00 (0,47-1,88)

%PA : incidence des EI pour 100 patients-années

Le critère de non infériorité était atteint en PP1 mais pas en ITT et PP2, dans cette analyse intermédiaire sur ce critère (borne supérieure de l'IC inférieure à 1,75).

Tableau 15 : détail des événements dans l'analyse en ITT

	Groupe WATCHMAN		Groupe contrôle	
	N événements	% de patients	N événements	% de patients
AVC ischémique	5	1,9	1	0,7
AVC hémorragique	1	0,4	0	0
Embolie systémique	1	0,4	0	0
Décès (d'origine CV ou inexpliquée)	7	2,6	3	2,2

La majorité des évènements a eu lieu avant 6 mois (9/14) dans le groupe WATCHMAN et après 6 mois (3/7) dans le groupe contrôle.

Le deuxième critère de jugement principal était le taux de survenue à 18 mois du critère composite incluant accident vasculaire cérébral ischémique et embolie systémique après le 7^{ème} jour post-randomisation.

Tableau 16 : résultats sur le 2^{ème} critère principal (post procédure) de l'étude PREVAIL

	Groupe WATCHMAN	Groupe contrôle	Risque relatif	Différence des taux à 18 mois
	Taux de survenue à 18 mois (ICr 95 %)	Taux de survenue à 18 mois (ICr 95 %)	(IC 95 %)	
Critère composite (ITT)	2,53	2,00	1,6 (0,5-4,2)	0,0053 (-0,0190-0,0273)
Critère composite (PP1)	2,59	2,01	1,6 (0,5-4,3)	0,0058 (-0,0191-0,0285)
Critère composite (PP2)	2,35	2,01	1,5 (0,4-4,1)	0,0035 (-0,0221-0,0293)

Le critère de non infériorité est atteint en ITT mais pas en PP1 et PP2 dans cette analyse sur ce critère (borne supérieure de l'IC 95% <2 ou borne supérieure de la différence des taux < 0,0275).

La durée de suivi limitée dans l'étude PREVAIL ne permet pas de conclure sur le critère de jugement principal composite sur la période de 18 mois prévue à priori, dans cette analyse intermédiaire.

Dans l'étude ASAP, avec des patients non éligibles aux AVK, le taux de survenue du critère composite était de 4,6 (8/175,0) évènements pour 100 patients-années (60).

L'étude randomisée contrôlée PROTECT-AF menée chez 707 patients éligibles aux AVK a évalué l'efficacité du WATCHMAN par rapport à la warfarine. Le critère de jugement principal composite mesuré incluait les AVC ischémiques et hémorragiques, les décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée et les embolies systémiques, avec un suivi de 2621 patients-années.

Le taux d'évènements inclus dans ce critère était de 2,3 *versus* 3,8 pour 100 patients-années respectivement dans les groupes WATCHMAN et contrôle, correspondant à un risque relatif de 0,60 (0,40-1,0) dans l'analyse en intention de traiter. Les résultats en per protocole étaient concordants.

Une supériorité statistique, sur ce critère composite, du groupe implanté par WATCHMAN associé à un traitement anti-thrombotique séquentiel par AVK, bithérapie puis monothérapie antiplaquettaire à vie, par rapport au groupe traité uniquement par AVK, a été atteinte avec un suivi de 2621 patients année. Ce résultat est porté par un faible taux d'AVC hémorragique alors que le taux d'AVC ischémique était supérieur au traitement contrôle. Un certain nombre de faiblesses méthodologiques limitent également la portée et l'extrapolabilité de ces résultats.

La durée de suivi limitée dans l'étude PREVAIL ne permet pas de conclure sur le critère de jugement principal composite sur la période de 18 mois prévue à priori. Dans cette étude, la majorité des évènements a eu lieu avant 6 mois dans le groupe WATCHMAN et après 6 mois dans le groupe contrôle.

Dans l'étude ASAP, chez des patients contre-indiqués aux AVK, les résultats sur ce même critère composite étaient de 4,6 évènements pour 100 patients-années de suivi.

► AVC, AIT et embolie systémique

PLAATO

Dans l'étude d'Ostermayer, avec des patients dont le score CHADS₂ était égal à 2,5, il a été diagnostiqué deux AVC à 173 et 215 jours post-implantation et trois AIT chez deux patients (42). L'incidence annuelle historique des AVC ischémiques attendue sans traitement était de 6,3 %PA *versus* une incidence mesurée avec ACP et traitement antiplaquettaire associé de 2,2 %PA (2/90,7).

Dans l'étude de Block, chez des patients avec un score CHADS₂ égal à 2,6, cinq AVC majeurs (non résolutifs après 7 jours ou avec augmentation du score NIHSS>4), trois AVC mineurs (résolution complète ≤ 7 jours ou avec augmentation du score NIHSS<3) et un AIT ont été diagnostiqués (56). L'incidence annuelle historique des AVC attendue sans traitement était de 6,6%PA *versus* une incidence mesurée de 3,8 %PA (9/239,9). Une hémorragie cérébrale ayant conduit au décès du patient a également été décrite.

Dans l'étude de Park, chez des patients avec un score CHADS₂ égal à 2,5, seul un AVC mineur résolutif en 24 heures sous héparine a été déclaré. L'incidence annuelle d'AVC ischémique attendue *versus* mesurée était de 5 *versus* 1,4 % PA.

Dans l'étude de Bayard, avec des patients dont le score CHADS₂ était égal à 3,1, trois AVC (1,7%) au total ont été décrits sur ce critère de jugement principal, avec un suivi de 129 PA (51). Les trois événements correspondaient à un AVC ischémique majeur à 15 mois, un AVC ischémique mineur à 1 mois après l'implantation et à un AVC ischémique à 3 mois après l'implantation chez un patient avec antécédent d'AVC. L'incidence annuelle d'AVC ischémique attendue *versus* mesurée était 6,6 *versus* 2,3 %PA (3/129).

L'incidence annuelle historique d'AVC ischémique attendue sans traitement, pour des scores CHADS₂ de 2,5 à 3,1, était comprise entre 5 et 6,6 %PA *versus* une incidence mesurée avec PLAATO et traitement antiplaquettaire associé entre 1,4 et 3,8 %PA.

WATCHMAN

Dans l'étude PROTECT-AF, les patients éligibles aux AVK avaient un score CHADS₂ de 2,2 et 2,3, respectivement dans les groupes WATCHMAN et Contrôle (57). Les résultats rapportés sont issus de l'analyse en intention de traiter (ITT).

Le taux d'AVC ischémique est apparu comme supérieur dans le groupe WATCHMAN par rapport au groupe contrôle, avec respectivement 24 (5,2%) et 10 (4,1%) événements, correspondant à une incidence annuelle de 1,4 et 1,1 événements pour 100 patients-années (en ITT).

Dans le groupe WATCHMAN, un AVC a eu lieu après la randomisation et avant l'implantation et pour cinq patients durant l'intervention. Sur les cinq AVC en lien avec la procédure, quatre étaient liés à une embolie gazeuse, dont trois causés par la gaine d'accès transseptal.

Tableau 17 : survenue de chacun des événements composant le critère principal (population ITT) de l'étude PROTECT-AF

Type d'évènement	Groupe WATCHMAN (N=463)		Groupe Contrôle (N = 244)	
	EI	Fréquence	EI	Fréquence
AVC ischémique	24	5,2%	10	4,1%
AVC hémorragique	2	0,4%	10	4,1%

Dans le groupe WATCHMAN, deux (0,4%) AVC hémorragiques ont été rapportés contre dix (4,1%) dans le groupe Contrôle. Le nombre d'AVC toutes causes était respectivement de 26 (5,6%) et 20 (8,2%) événements, correspondant à une incidence annuelle de 1,5 et 2,2 événements pour 100 patients-années, respectivement dans le groupe WATCHMAN et le groupe Contrôle. Dans cette analyse exploratoire sur ce critère secondaire d'AVC toutes causes, le groupe WATCHMAN était non inférieur au groupe Contrôle (probabilité a posteriori de 0,999 supérieure à la borne de non infériorité de 0,975). L'inflation du risque liée aux analyses multiples réalisées sur ces critères secondaires n'a pas été prise en compte.

Dans l'étude PREVAIL, les patients éligibles aux AVK avaient un score CHADS₂ égal à 2,6 dans les deux groupes étudiés (58). Les résultats rapportés sont issus de l'analyse en intention de traiter. Le nombre d'AVC ischémiques était de cinq (1,9%) *versus* 1 (0,7%) événements respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle, correspondant à une incidence annuelle de 1,94 et 0,71 événements pour 100 patients-années. Dans le groupe WATCHMAN, trois AIT (1,1%) ont également été rapportés. Dans cette étude, un (0,4%) AVC hémorragique a été également diagnostiqué, contre aucun dans le groupe Contrôle, correspondant à une incidence annuelle de 0,39 *versus* 0 événement par patients-années. Il est à noter que le taux de 0,71 %PA d'AVC ischémique dans le groupe Contrôle, traité par warfarine, a été considéré comme faible en comparaison avec les études sur les nouveaux anticoagulants non-AVK (RELY, ARISTOLE et ROCKET AF avec respectivement 1,7, 1,6 et 2,2 %PA).

Dans le registre CAP, chez des patients éligibles aux AVK avec un score CHADS₂ égal à 2,4, aucun AVC n'a été rapporté chez les patients implantés avec WATCHMAN sur une durée de suivi moyenne de 0,4 ans (50).

Dans l'étude ASAP, chez des patients non éligibles aux AVK avec un score CHADS₂ égal à 2,8, ont été identifiés trois AVC ischémiques chez des patients avec antécédent d'AVC/AIT et un AVC hémorragique (60). L'incidence annuelle des AVC attendue était de 7,3%PA *versus* une incidence mesurée de 1,7 %PA (3/176,9).

Des embolies systémiques ont été rapportées dans deux études (PROTECT-AF et PREVAIL) avec WATCHMAN pour 0,4% des patients implantés contre aucun dans les groupes Contrôles correspondants (57, 58).

L'incidence des AVC ischémique, hémorragique ou toute cause n'était pas un critère de jugement principal dans les études analysées.

L'étude PROTECT-AF a inclus des patients éligibles aux AVK avec un score CHADS₂ de 2,2 et 2,3 dans les groupes WATCHMAN et Contrôle. Les données recueillies montrent une incidence d'AVC ischémique supérieur (1,4 *versus* 1,1 %PA) et d'AVC hémorragique inférieur par rapport au traitement Contrôle, avec une non infériorité sur l'incidence d'AVC toutes causes (1,5 *versus* 2,2 %PA) sur ces analyses exploratoires (critère secondaire). Dans l'étude PREVAIL, les patients éligibles aux AVK avaient un score CHADS₂ de 2,6 dans les deux groupes. L'incidence des AVC ischémiques était de 1,94 *versus* 0,71 %PA respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle. Un (0,4%) AVC hémorragique a également été diagnostiqué dans le groupe WATCHMAN, contre aucun dans le groupe Contrôle.

Dans l'étude ASAP, chez des patients non éligibles aux AVK implantés avec WATCHMAN, avec un score CHADS₂ de 2,8, l'incidence annuelle historique d'AVC ischémique attendue sans traitement était de 7,3%PA *versus* une incidence mesurée avec WATCHMAN et traitement antiplaquettaire associé de 1,7%PA (3/176,9). Dans cette étude, un AVC hémorragique a également été rapporté.

ACP

Aucune étude avec le dispositif ACP n'a défini à priori de critère de jugement principal d'efficacité incluant la survenue d'AVC.

Dans l'étude d'Urena, un (1,9%) AVC à 16 mois sous clopidogrel et deux AIT (à 24 h post-intervention et à 6 mois, sous aspirine et clopidogrel pour les deux patients) ont été rapportés (61).

Aucun AVC n'a été rapporté dans l'étude de Chun (62).

Dans le registre post commercialisation d'ACP, chez des patients avec un score CHADS₂ égal à 2,6, deux AVC ischémiques (1,0%) ont été notifiés chez deux patients sans antécédent d'AIT/AVC et traités par clopidogrel et aspirine (55). L'incidence annuelle d'AVC ischémique attendue était de 5,6%PA *versus* une incidence mesurée de 1,98% PA (2/101).

Dans l'étude de Kefer, chez des patients avec un score CHA₂DS₂-VASc égal à 4,4, deux AVC jugés mineurs ont été diagnostiqués durant le suivi (avec absence de fuite et de thrombus contrôlé à l'ETO) (59). L'incidence annuelle d'AVC ischémiques attendue était de 5,08% PA *versus* une incidence mesurée de 2,14% PA.

L'incidence annuelle d'AVC ischémiques mesurée avec ACP et traitement anti-thrombotique associé dans le registre post-commercialisation et dans l'étude de Kefer, respectivement pour un score CHADS₂ égal à 2,6 et un score CHA₂DS₂-VASc égal à 4,4, était de 1,98% PA et de 2,14 % PA *versus* une incidence annuelle historique attendue sans traitement de 5,6% et 5,08% PA.

3.2.5. Évaluation de la sécurité

► Critère composite

WATCHMAN

Le critère principal de sécurité dans l'étude PROTECT-AF regroupait le taux d'évènements liés à la procédure (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure) et les hémorragies majeures (hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale nécessitant une transfusion) (57).

Sur les 707 patients inclus dans PROTECT-AF pour un suivi de 2621 patients-années, le taux d'évènements du critère de sécurité était de 3,6% PA *versus* 3,1% PA (en intention de traiter), respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle, correspondant à un risque relatif de 1,17 (0,78-1,96). La non-infériorité de WATCHMAN était atteinte, avec une probabilité égale à 0,980 (probabilité supérieure à la borne de non infériorité de 0,975). La majorité des évènements indésirables se sont déroulés dans le groupe WATCHMAN durant la période péri-opératoire (32/60, 53,3%).

► Évènements indésirables majeurs et graves

PLAATO

Dans les études d'Ostermayer et de Block, les évènements indésirables (EI) suivants étaient considérés comme majeurs : AVC mineur ou majeur, décès d'origine cardiaque ou neurologique, infarctus du myocarde, nécessité de recourir à une chirurgie cardiaque liée à l'implantation du PLAATO (42, 56). Les EI majeurs pendant le mois suivant l'implantation constituaient le critère de jugement principal de ces deux études. Dans l'étude de Bayard, les tamponnades cardiaques étaient également considérées comme un EI majeur.

Dans l'étude d'Ostermayer (42), sur 111 patients, les évènements suivants ont été notifiés :

- pendant le mois suivant l'implantation de PLAATO, deux EI majeurs chez un (0,9%) patient (tamponnade ayant nécessité une chirurgie et décès d'origine neurologique) ;
- avec un suivi cumulé de 90,7 patients-années :
 - o sept (7,7% PA) EI majeurs survenus chez cinq (4,5%) patients (deux AVC majeur ou mineur, un recours à la chirurgie cardiaque, quatre décès d'origine cardiaque ou neurologique) : aucun d'entre eux n'a été considéré comme imputable au dispositif ;
 - o neuf (9,9% PA) EI graves reliés à la procédure chez sept (6,3%) patients.

Dans l'étude de Block (56), sur 64 patients inclus, ont été rapportés :

- pendant le mois suivant l'implantation de PLAATO (critère de jugement principal de l'étude), deux EI majeurs chez un (1,6%) patient (chirurgie cardiovasculaire et décès) : ce patient était identique à celui décrit dans l'étude d'Ostermayer ;

avec un suivi cumulé de 239,9 patients-années : 18 EI majeurs (7,5% PA) correspondant à sept décès, cinq AVC majeurs, trois AVC mineurs, une tamponnade nécessitant une intervention chirurgicale, une hémorragie intracérébrale ayant conduit au décès, un infarctus du myocarde et 263 EI graves.

Dans l'étude de Bayard, avec un suivi cumulé de 129 patients-années, seize (12,4% PA) EI majeurs pour douze (6,6%) patients (trois AVC, zéro IDM, six tamponnades cardiaques dont deux nécessitant une chirurgie et quatre traités par péricardiocentèse et sept décès d'origine cardiaque) dont huit EI majeurs reliés à la procédure, ont été rapportés (51).

Le nombre total d'EI graves durant la procédure était de trois (4,1%) dans l'étude Park (44).

Dans deux études avec PLAATO, moins de 2% des patients ont présenté un évènement indésirable (EI) majeur dans le premier mois suivant l'implantation.

Sur la durée de suivi complète des études avec PLAATO, l'incidence des EI majeurs était comprise entre 7,5 et 12,4 évènements pour 100 patients-années.

WATCHMAN

Sur les 707 patients inclus dans PROTECT-AF, avec un suivi cumulé de 2621 patients-années, 200 EI graves pour 191 (41,2%) patients dont 74 EI graves reliés à la procédure ou au DM pour 72 (16%) patients ont été décrits dans le groupe WATCHMAN contre 92 EI graves pour 88 (36%) patients dans le groupe Contrôle (57).

Le nombre d'évènements liés à la procédure ou au dispositif dans les sept jours était de 42/542 (7,7%) et de 17/460 (3,7%) respectivement dans l'étude PROTECT-AF (analyse intermédiaire avec un suivi médian de 2,5 ans) et dans le registre CAP ($p=0,007$) (50).

Dans l'étude PREVAIL avec un suivi de moyen de 11,8 mois, sur les 407 patients inclus, 68 EI graves pour 66 (24,5%) patients dans le groupe WATCHMAN contre quinze EI graves pour quinze (10,9%) patients dans le groupe Contrôle ont été rapportés (58). 28 EI graves liés à la procédure ou au DM ont été détectés chez 23 (5,7%) patients du groupe WATCHMAN.

Dans l'étude ASAP, avec des patients non éligibles aux AVK implantés, sur un suivi de 150 patients-années, il a été rapporté quatorze (9%) EI graves liés à la procédure ou au dispositif (60).

Dans PROTECT-AF et PREVAIL, respectivement 191 (41,2%) et 66 (24,5 %) patients ont eu au moins un EI grave dans le groupe WATCHMAN contre 88 (36%) et 15 (10,9 %) dans le groupe Contrôle.

Entre 5,7% et 16% des patients ont eu au moins un événement indésirable grave lié à la procédure ou au DM avec WATCHMAN.

ACP

Dans l'étude de Chun, sur les 40 patients implantés dans les groupes WATCHMAN et ACP, deux (5%) complications majeures, dans chaque groupe, sont intervenues pour une durée de suivi médiane de un an (WATCHMAN : une embolie gazeuse + tachycardie ventriculaire et une tamponnade ; ACP : une embolie gazeuse avec élévation du segment ST et une tamponnade) (62).

Dans le registre post-commercialisation d'ACP ayant inclus 204 patients avec un suivi cumulé de 101 patients-années, 63 (30,8%) EI graves dont onze durant l'hospitalisation initiale ont été rapportés (55). 27 (13,2%) EI graves ont été considérés comme probablement ou possiblement liés à la procédure et 36 EI grave ont été considérés comme non reliés à cette dernière.

Dans l'étude d'Urena, sept EI majeurs ont été notifiés chez six (11,5%) patients (un AVC, un AIT, une tamponnade cardiaque, un saignement majeur, un décès d'origine cardiovasculaire, deux décès d'origine non cardiovasculaire (61).

Dans l'étude de Kefer, les événements indésirables (EI) suivants étaient considérés comme majeurs : décès, AVC, migration du DM, embolie systémique, IDM, saignement majeur nécessitant une intervention ou une transfusion, autre complication nécessitant le recours à la chirurgie (59). Au total, quatre (4,4%) EIM pendant la période péri-procédurale ont été rapportés (trois tamponnades avec un décès après chirurgie).

Le taux d'évènements majeurs était de 5% dans l'étude de Chun, de 9% dans l'étude de Kefer et de 11,5% dans celle d'Urena. Dans le registre post-commercialisation d'ACP, 63 (30,8%) EI graves dont 27 (13,2%) reliés à la procédure ou au DM ont été rapportés.

► AVC, AIT et embolie systémique

(cf. chapitre 3.2.4 évaluation de l'efficacité)

► Epanchement péricardique, tamponnade, perforation cardiaque et chirurgie cardiaque liée à la procédure

Dans toutes les études, des événements de type épanchement péricardique ayant nécessité ou non le recours à une péricardiocentèse ou à la chirurgie ont été rapportés.

Dans les études avec PLAATO, le taux d'épanchement péricardique et de tamponnade était compris entre 1,4% et 6,1%. La majorité des événements était constituée de tamponnades traitées par péricardiocentèse. Le recours à la chirurgie cardiaque a été nécessaire pour au moins un patient, dans ces études.

Dans les études avec WATCHMAN, le taux d'épanchement péricardique et de tamponnade était compris entre 2,1% et 4,7%. La majorité des événements était constituée de tamponnades traitées par péricardiocentèse. Le recours à la chirurgie cardiaque pour perforation cardiaque a été nécessaire, dans ces études, chez moins de 1,5% des patients.

Dans les études avec ACP, le taux d'épanchement péricardique et de tamponnade était inférieur ou égale à 3,3%. Une perforation cardiaque a été décrite dans deux études avec ACP, dont une avec une issue fatale dans l'étude de Kefer (59).

Les épanchements péricardiques sont un type de complication rapporté dans toutes les études avec une fréquence variable mais non négligeable, comprise entre 1,5% et 6,1%. L'essentiel de ces complications ont été traitées par péricardiocentèse ou n'ont pas nécessité de traitement invasif. Le recours à la chirurgie pour perforation cardiaque a été nécessaire chez au moins un patient dans huit des douze études. Le taux de conversion chirurgicale était inférieur à 1,5% avec WATCHMAN et ACP.

► Thrombus lié au dispositif

Dans l'étude de Bayard avec PLAATO, quatre (2,2%) thrombus étaient localisés au niveau de la gaine de mise en place et se sont résolus sans séquelle (51). Un thrombus chez un (0,6%) patient a été également détecté au niveau du DM un mois post-procédure et a été traité par HPBM pendant deux mois sans séquelle.

Dans trois études avec WATCHMAN, ce type d'événement a également été décrit. Dans PROTECT-AF, durant la période de suivi, seize (3,5%) thrombus au niveau du WATCHMAN ont été rapportés. Deux de ces événements étaient associés à un AVC ischémique (57). Dans l'étude ASAP, six thrombus du DM ont été détectés ; dont un était associé à un AVC ischémique (60). Treize thrombus chez douze (4,5%) des patients ont été constatés dans l'étude PREVAIL (58) et un (2,5%) dans l'étude de Chun (62), détecté à 6 semaines avec WATCHMAN et résolu à 12 semaines après un traitement anti-thrombotique intensifié.

Avec ACP, dans l'étude d'Urena (61) et de Kefer (59), aucun thrombus lié au DM n'a été rapporté alors que dans l'étude de Chun, 3/38 (7,9%) thrombus ont été détectés à 6 semaines et résolus à 12 semaines après mise en place d'un traitement anti-thrombotique intensifié pour ces trois patients (62). Dans le registre post-commercialisation ACP, cinq (2,5%) thrombus liés au DM ont été notifiés (55).

Quels que soient les traitements anti-thrombotiques utilisés et le DM implanté, des thrombus liés au DM ont été identifiés dans les études, dans des proportions variables comprises entre 0,6% et 7,9%. La fréquence de détection des thrombus liés au DM reste probablement sous-estimée en raison de la mauvaise observance aux examens d'imagerie post-intervention prévus aux protocoles.

Les thrombus détectés ont été traités par HBPM (ou plus rarement par anticoagulation orale).

Plusieurs cas de thrombus localisés au niveau du DM étaient associés à un AVC.

► Migration du DM

Dans deux des quatre études avec PLAATO, une migration du DM a été constatée chez un patient avec pour conséquence le décès (44, 51). Dans une des études, la migration du DM a eu lieu pendant la réalisation de manœuvres de ressuscitation et le patient est décédé d'un choc hémorragique lié à la perforation de l'artère iliaque lors de la tentative d'explantation du DM au niveau de la crosse aortique (51). Dans l'autre étude, le DM a migré 30 minutes après l'implantation aboutissant à une occlusion aigue du flux ventriculaire gauche avec échec des manœuvres de ressuscitation (44). Dans une étude, le patient a été conduit en chirurgie en raison de l'instabilité du DM constaté (44).

Dans les trois études avec WATCHMAN ayant rapporté des migrations de DM, le taux d'événement était inférieur à 1,5%, avec trois (0,6%) migrations dans PROTECT-AF avec explantation du DM sans séquelles (57), deux (1,3%) dans l'étude ASAP au niveau de l'aorte

durant la procédure avec explantation du DM par cathétérisme (60), et deux (0,7%) dans l'étude PREVAIL ayant nécessité le recours à la chirurgie (58).

Dans trois études avec le dispositif ACP, des migrations du DM ont été constatées avec un taux compris entre 0,7 % et 2,5%. Dans l'étude d'Urena, l'embolie per-procédure a été expliquée par un probable sous dimensionnement du DM implanté (61). Dans l'étude de Chun, la migration a eu lieu alors que le patient était en rythme sinusal. Dans le registre post-commercialisation ACP, sur les quatre migrations, le DM était localisé au niveau de l'aorte ascendante (un patient), du ventricule gauche (deux patients) ou de la valve mitrale (un patient), et avait nécessité la mise œuvre d'une procédure de cathétérisme (un patient), de cathétérisme suivi d'une chirurgie (deux patients) ou directement de la chirurgie (un patient) et avait conduit à deux décès (55). Dans l'étude de Kefer, aucune migration n'a été observée (59).

La migration du DM est une complication rare et grave. Ce type de complication a été retrouvé avec tous les DM. L'explantation du DM a nécessité la mise en œuvre en urgence de méthodes de récupération par cathétérisme, voire le recours à la chirurgie. Une issue fatale a été rapportée pour plusieurs patients avec PLAATO et ACP.

► Hémorragies graves

Des saignements majeurs ont été rapportés dans cinq études.

Pour WATCHMAN, des taux d'hémorragie grave, compris entre 0,4% et 1,1% étaient rapportés dans trois études (57, 58, 60).

Avec ACP, une (1,9%) et deux (1,0%) hémorragies graves avaient été diagnostiquées respectivement dans l'étude d'Urena (62) et dans le registre post-commercialisation (55).

► Décès global

Dans l'étude d'Ostermayer, sur les six (5,4%) décès rapportés, aucun n'a été considéré comme lié au dispositif ou à l'intervention et quatre étaient d'origine cardiaque ou neurologique (42). Dans l'étude de Block, sur les 17 (26,6%) décès rapportés au cours des cinq ans de suivi, aucun n'a été considéré par le comité d'adjudication comme relié au dispositif ou à la procédure (56). Sur les onze décès rapportés dans l'étude de Park, un était lié à une embolisation du DM, six décès ont eu lieu à l'hôpital et quatre au domicile des patients (44). Dans l'étude de Bayard, sept décès étaient d'origine cardiaque dont deux étaient liés à la procédure (51).

Dans l'étude PROTECT-AF, l'incidence des décès toutes causes après quatre ans de suivi était plus faible dans le groupe WATCHMAN que dans le groupe Contrôle : 3,2 % PA (57/1774,2) dans le groupe WATCHMAN *versus* 4,8 (44/919,5) % PA dans le groupe Contrôle (HR = 0,66, IC 95% [0,45 ; 0,98], p = 0,0379), dans cette analyse exploratoire (57). Le nombre de décès était respectivement de 57 (12,3%) *versus* 44 (18%), respectivement dans les groupes WATCHMAN et Contrôle.

Dans l'étude PREVAIL, treize (4,8%) et cinq (3,6%) décès ont été rapportés respectivement dans les groupes WATCHMAN et Contrôle (58). Dans l'étude ASAP, 9 /180 (6%) patients sont décédés, correspondant à une incidence annuelle de 6% PA (9/150).

Aucun des trois (5,8%) décès n'était attribué au DM dans l'étude d'Urena (61). Dans l'étude de Chun, 1/38 (2,6%) et 2/40 (5%) décès ont été décrits respectivement dans les groupes WATCHMAN et ACP (62). Le nombre de décès rapportés dans le registre post-commercialisation était de neuf (4,4%) dont un classé comme probablement lié à un épanchement péricardique et deux probablement liés à la migration du DM (55). Dans l'étude de Kefer, cinq décès ont été rapportés, quatre durant le suivi et un relié à la procédure (perforation cardiaque) (59).

Un taux de mortalité variable a été observé en fonction des études et des durées de suivi. Pour des durées moyennes de suivi de moins d'un an, les taux de mortalité étaient inférieurs à 6%.

Evaluation des implants d'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée

Etude	Traitement étudié	N	Durée de suivi (PA)	EI N (%)	AVC ischémique attendu vs mesuré (%PA)	AVC toutes causes N (%)	AVC ischémique N (%)	AVC hémorragique N (%)	AIT n(%)	Embolie systémique N (%)	Epanchement péricardique / tamponnade N (%)	Chirurgie CV N (%)	Migra-tion du DM N (%)	Thrombose du DM N (%)	Saigne-ment majeur N (%)	Décès global n (%)
Ostermayer, 2005 (42)	PLAATO	111	90,7	EIM : 7 (6) EIG relié : 9 (8)	6,3 vs 2,2	2 (1,8)			3 (2,7)		6 (5,4)	1 (0,9)		0		6 (5,4)
Block, 2009 (56)	PLAATO	64	239,9	EIM : 18 (28)	6,6 vs 3,8	8 (12,5)			1 (1,6)		1 (1,6)	2 (3,1)				17 (26,6)
Park, 2009 (44)	PLAATO	73	—	EIG : 3 (4)	5 vs 1,4	1 (1,4)			—		1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)			11 (15,1)
Bayard, 2010 (51)	PLAATO	180	129	EIM : 16 (12)	6,6 vs 2,3	3 (1,7)				0	11 (6,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	5 (2,7)		
BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (57)	WATCHMAN vs warfarine	707 (463 vs 244)	2621	EIG : 200 (43) vs 92 (38)		26 (5,6) vs 20 (8,1)	24 (5,2) vs 10 (4,1)	2 (0,4) vs 10 (4,1)		2 (0,4) vs 0 (0)	22 (4,7)	7 (1,0)	3 (0,6) vs 0	16 (3,5%)	2 (0,4)	57 (12,3) vs 44 (18,0)
Reddy, 2011 (CAP) (50)	WATCHMAN	460	—	EI 7 jours : 17 (4)		0	—	—			10 (2,1)	1 (0,2)	0		3 (0,7)	
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	WATCHMAN	407 (269 vs 138)		EIG : 68 (25) vs 15 (11)		6 (2,2) vs 1 (0,7)	5 (1,9) vs 1 (0,7)	1 (0,4) vs 0 (0)	3 (1,1)	1 (0,4) vs 0 (0)	6 (2,2) vs 0 (0)	1 (0,3) vs 0 (0)	2 (0,7)	13 (4,8)	3 (1,1) vs 0 (0)	13 (4,8) vs 5 (3,6)
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	WATCHMAN vs warfarine	150	180	EIG lié : 15 (10)	7,3 vs 1,7	4 (2,6)	3 (2,0)	1(0,6)			5 (3,3)	0	2(1,3)	6 (3,3)		9 (6)
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	ACP	204	101	EIG : 63 (31)	5,6 vs 2,0	2 (1,0)					3 (1,5)		4 (2,0)	5 (2,5)	2 (1,0)	9 (4,4)
Urena, 2012 (61)	ACP	52		EIM : 7 (13)		1 (1,9)			2 (3,9)	0	1 (1,9)		1 (1,9)	0	1 (1,9)	3 (5,8)
Chun, 2013 (62)	WATCHMAN vs ACP	80 (40 vs 40)	—	EIM : 2 (5) vs 2 (5)	>4,2 vs 0	0 vs 0				0 vs 0	1 (2,5) vs 1 (2,5)	0	0 (0) vs 1 (2,5)	3 (7,5) vs 1 (2,5)	0	1 (2,5) vs 2 (5)
Kefer, 2013 (59)	ACP	90		EIM hospitalier : 4 (4)	5,08 vs 2,14	2 (2,2)					4 (4,4)	1 (1,1)	0 (0)	0(0)	0 (0)	5 (5,5)

PA : patients-années ; EI : Evénement Indésirable ; EIG : EI grave ; EIM : EI majeur

3.2.6. Bilan des incidents de matériovigilance (hors essais cliniques)

► WATCHMAN

Sur les 6103 unités vendues, 86 évènements ont été rapportés dans le monde avec WATCHMAN, sur la période allant de janvier 2012 au 14 mars 2014 : 63 ont été décrits en Europe, dont quatre en France.

Les évènements les plus fréquemment décrits étaient des migrations, des thrombus et des épanchements péricardiques.

Période :	Janvier 2012 – 14 mars 2014 (27 mois)
Nombre d'unités vendues (hors essais cliniques)	6103
Nombre total d'évènements rapportés	86
Nombre d'évènements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	1,4
Epanchement péricardique	31 (dont 1 en France avec retrait du DM et chirurgie)
Migration du dispositif	13
Décès	5 (dont 3 en France)

► ACP

Une synthèse des données de matériovigilance portant sur 9985 dispositifs ACP commercialisés a été réalisée sur la période allant jusqu'à mars 2014. La majorité des évènements rapportés portait sur des migrations de dispositif (n = 38), des thrombus (n = 28) et des épanchements péricardiques (n = 30).

Période :	2009	2010	2011	2012	2013	2014 (à fin mars)	TOTAL
Nombre d'unités vendues	403	1430	1692	2370	3040	1050	9985
Nombre total d'évènements rapportés	11	28	34	19	8	4	104
Nombre d'évènements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	2,7	2,0	1,7	0,8	0,3	0,4	1,0
Migration du dispositif	1	10	16	5	2	4	38
Thrombus		12	10	3	1	2	38
Epanchement péricardique /tamponnade	3	4	7	7	7	2	30
Fracture du pas de vis	1	2	0	1	0		4
Perforation				3	0		3

3.2.7. Synthèse des données d'efficacité et de sécurité

Le dispositif WATCHMAN est le seul dispositif à avoir été évalué chez des patients éligibles à un traitement par AVK sur le long terme et ce, dans deux études randomisées en comparaison à la warfarine (PROTECT-AF et PREVAIL). Dans l'étude randomisée PROTECT-AF avec des patients éligibles aux AVK, la supériorité du groupe WATCHMAN par rapport au groupe Contrôle sur le critère principal d'efficacité (incluant AVC hémorragique et ischémique, décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée et embolie systémique) a été atteinte dans l'analyse portant sur un suivi moyen de 3,7 ans (suivi cumulé de 2621 patients-années). Le nombre d'évènements rapportés était respectivement de 2,3 *versus* 3,8 pour 100 patients-années (%PA) dans les groupes WATCHMAN et Contrôle. Cette différence était portée par le faible taux d'AVC hémorragique (1,5 *versus* 2,2 %PA) alors que le taux d'accident ischémique était supérieur (1,4 *versus* 1,1 %PA) par rapport au groupe Contrôle traité uniquement par warfarine. Des faiblesses méthodologiques et les critères de sélection des patients limitent néanmoins la pertinence et l'extrapolabilité de ces résultats (30% de patients à faible risque d'AVC, critères larges de non inclusion, censure des évènements en per protocole...). Les résultats non définitifs dans le rapport intermédiaire disponible pour l'étude randomisée PREVAIL avec WATCHMAN chez des patients éligibles aux AVK portent sur une durée de suivi insuffisante pour conclure sur les critères de jugement principaux : leur analyse a été considérée comme exploratoire.

Les études sur les patients non éligibles aux AVK disponibles avec les dispositifs PLAATO, WATCHMAN et ACP, étaient de faible niveau de preuve (séries de cas et registres non comparatifs). La notion de non éligibilité aux anticoagulants n'était pas définie de manière consensuelle, avec des motifs d'inclusion sur ce critère qui différaient largement selon les études. Avec PLAATO, chez les patients non éligibles aux AVK, le critère de jugement principal incluant le taux d'AVC portait sur une durée de suivi de seulement un mois dans deux études de faisabilité. Dans l'étude ASAP avec WATCHMAN, chez des patients contre-indiqués aux AVK, les résultats sur le critère principal d'efficacité (incluant AVC hémorragique et ischémique, décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée et embolie systémique) étaient de 4,6 évènements pour 100 patients-années de suivi. Aucun critère de jugement principal d'efficacité incluant le taux d'AVC n'a été évalué dans les études avec le dispositif ACP. Chez les patients non éligibles aux AVK implantés avec WATCHMAN (étude ASAP) et ACP (étude de Kefer), l'incidence des AVC ischémiques mesurés (de 1,7 à 2,14 %PA) était meilleure que l'incidence historique attendue en l'absence de traitement (de 5,08 à 7,3 %PA) selon le score CHA₂DS₂-vasc égal à 4,4.

Au total, dans l'étude randomisée PROTECT-AF, chez les patients éligibles aux AVK au long cours, le bénéfice mesuré dans le groupe WATCHMAN par rapport à la warfarine, sur un critère composite incluant les AVC, apparaît difficilement transposable en pratique. Pour les patients non éligibles aux AVK implantés avec un DM de fermeture de l'AAG, les études ne permettent pas de discerner la quantité d'effet lié au DM de celle liée au traitement antiplaquettaire suivi en post-intervention pendant toute la durée de l'étude.

En termes de sécurité, la fermeture transcutanée de l'AAG est une procédure invasive qui présente des difficultés techniques liées en particulier au passage transseptal et à l'accès et au positionnement du DM au niveau de l'AAG. Ces obstacles se sont traduits par un taux d'échec d'implantation compris entre 3 et 10% avec le dispositif PLAATO, entre 5 et 12 % avec WATCHMAN et inférieur à 6% pour le dispositif ACP, selon les études. Le nombre de DM utilisés par implantation, le nombre d'échecs d'implantation liés à la non obtention des critères de libération du DM, la variabilité des durées d'interventions, les fréquentes fuites mineures et les rares cas de fuites majeures en périphérie du DM et les quelques migrations de DM observées montrent la difficulté du choix de la taille et du positionnement du DM au niveau de l'AAG.

Sur le critère principal de sécurité de l'étude PROTECT-AF (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure et hémorragies majeures), la non infériorité du groupe WATCHMAN par rapport au groupe Contrôle a été montrée seulement à partir de 2621 patients-années de suivi, sur la base de bornes de non infériorité peu conservatrice. Le nombre d'évènements rapportés était néanmoins supérieur, avec respectivement 3,6 *versus* 3,1 %PA dans le groupe WATCHMAN et le groupe Contrôle.

Avec PLAATO, l'incidence des EI majeurs (AVC, décès d'origine cardiaque ou neurologique, infarctus du myocarde, recours à la chirurgie lié au DM) était comprise entre 7,5 et 12,4 évènements pour 100 patients-années. Un EI grave relié au DM ou à la procédure a été rapporté chez 6 à 16% des patients avec WATCHMAN et ACP. La majorité des évènements indésirables dans le groupe WATCHMAN avait eu lieu pendant la période péri-opératoire avec PROTECT-AF et avant 6 mois dans l'étude PREVAIL. Des évènements de type épanchement péricardique ayant nécessité ou pas une péricardiocentèse ont été rapportés avec tous les DM, dans toutes les études, avec des fréquences variables comprises entre 1,5 et 6,1%. Des perforations cardiaques nécessitant le recours en urgence à la chirurgie ont été retrouvées pour au moins un patient dans neuf des douze études. La migration du DM est une complication rare (entre 0 et 2,7%) et grave, rapportée avec PLAATO, WATCHMAN et ACP, qui a nécessité le recours à des méthodes de récupération par cathétérisme, voire le recours en urgence à la chirurgie. Des thromboses de DM ont été détectées quels que soient le DM et les traitements anti-thrombotiques associés. Plusieurs cas de thrombus localisés au niveau du DM étaient associés à un AVC. Quel que soit le DM, des fuites ont été constatées, avec une fréquence élevée pour les fuites légères (10 à 26%) jusqu'à 6 mois et très limitée pour les fuites sévères (0,7 à 2%) après 6 mois, correspondant au risque d'occlusion incomplète de l'AAG à court terme. Des décès en lien avec la procédure ont été rapportés avec une fréquence faible pour tous les DM (<1,5%).

Les données de matériovigilance rapportent le même profil d'EI que dans les études.

Quels que soient le type de patient (éligible ou non aux AVK) et le DM implanté, les traitements anti-thrombotiques en post-intervention n'étaient pas homogènes entre les études. Le schéma anti-thrombotique post-intervention optimal à conduire reste donc à confirmer dans chacune de ces situations.

L'expérience acquise par les centres implanteurs, notamment au cours des études avec WATCHMAN, a permis de mieux contrôler ce type de risques mais une courbe d'apprentissage importante existe pour cette intervention. Au total, l'implantation d'un DM de fermeture transcutanée de l'AAG expose les patients à un risque significatif de complications graves, avec un pic d'évènements durant la période péri-procédurale, en particulier dans des centres en phase d'apprentissage de la technique.

3.3. Estimation de la population cible

La prévalence de la FA est estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte (environ 51 millions). Appliqué à la population générale française, il y aurait entre 510 000 et 1 020 000 personnes atteintes de fibrillation auriculaire en France. (18)

Au total, entre 14 et 44 % des patients en FA à risque d'AVC seraient éligibles à un traitement anticoagulant, principalement en raison du risque de saignement majeur et de chutes (39). Les traitements anticoagulants seraient contre-indiqués chez au moins 10% des patients en FA en raison d'hémorragies (65). Dans le registre prospectif observationnel GARFIELD (66), sur les 6240 patients avec un score CHADS₂ compris entre 2 et 6, 9,7% étaient contre-indiqués aux anticoagulants (3,2 % pour un risque excessif de saignement, 3,2 %, pour un risque de chute, 0,4% pour interaction médicamenteuse, 0,1% pour cause d'allergie et 2,8% pour d'autres motifs).

D'après les données des registres PREFER-AF (67) et GARFIELD (66), 47 % et 41% des patients en FA avaient respectivement un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 4.

4. Position du groupe de travail

Neuf professionnels de santé ont été sollicités (deux cardiologues interventionnels, deux rythmologues interventionnels, un cardiologue/radiologue interventionnel, deux neurologues, un 1 chirurgien cardiaque et un radiologue) et huit d'entre eux ont participé à la réunion du groupe.

La composition du groupe de travail et les déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site Internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>) avant la première réunion du groupe. Au regard du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits » de la HAS, l'analyse des liens des membres du groupe de travail montre l'absence d'intérêts susceptibles d'entraîner un conflit majeur.

En vue de la préparation de la réunion du groupe de travail, il a été envoyé aux experts, 15 jours avant la réunion, le rapport d'analyse bibliographique. En début de séance, il a été demandé au groupe de fournir les éventuelles données complémentaires concernant leurs liens d'intérêts respectifs : aucun lien complémentaire n'a été mis en évidence.

Au vu de leur connaissance des données de la littérature et de leurs pratiques cliniques, les experts ont énoncé leurs positions.

4.1. Commentaires généraux

Les experts ont confirmé que les données analysées dans l'étude de Blackshear publiée en 1996 montrent que l'AAG est un site privilégié de formation de thrombus chez les patients en FA non valvulaire mais ne permettent pas de démontrer formellement le lien de causalité entre l'origine des AVC ischémiques et cet appendice. Le rôle de l'AAG, notamment sur le plan hémodynamique, est encore mal connu comme les conséquences possibles, sur le long terme, de sa fermeture.

Les DM de fermeture de l'AAG vont être progressivement endothélialisés après implantation au niveau de l'AAG. Ce phénomène n'est mesurable que de manière invasive et sa durée n'est pas connue. La présence d'un thrombus au niveau du DM signe la non endothélialisation complète du DM mais l'absence de thrombus au niveau du DM n'apporte pas la preuve du contraire. De manière empirique et sur la base des données rapportées dans les fermetures de FOP et de communications inter-auriculaires avec des dispositifs de structures voisines, les experts considèrent qu'un délai de 3 à 6 mois est nécessaire pour obtenir une endothélialisation complète du DM. En raison du caractère thrombogène du DM au contact du flux sanguin, un traitement antiplaquettaire est préconisé pendant cette période.

En termes de compatibilité IRM, les experts considèrent que le risque d'échauffement ou de déplacement est limité, même en l'absence de données cliniques.

Les experts ont rappelé que les antiagrégants plaquettaires (clopidogrel et aspirine, en mono ou bithérapie) n'étaient plus indiqués en prévention des AVC chez les patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique, selon les dernières recommandations européennes de 2012.

4.2. Analyse de la littérature

L'analyse de la littérature fournie a suscité plusieurs commentaires du groupe de travail sur les données d'efficacité et de sécurité.

Dans les deux études randomisées disponibles avec WATCHMAN (PROTECT-AF et PREVAIL), les critères de mesure utilisés ont été jugés pertinents pour évaluer l'impact du traitement sur la pathologie et les risques liés à l'intervention.

La validité clinique de ces résultats a été discutée en raison :

- de la méthodologie bayésienne de l'étude PROTECT-AF, de compréhension complexe ;
- de l'incertitude sur la quantité d'effets en termes de réduction des AVC du WATCHMAN liée à l'amplitude de l'intervalle de confiance calculé pour le critère d'efficacité ;
- du seuil de non infériorité choisi pour le critère de sécurité autorisant un doublement des événements dans le groupe WATCHMAN ;
- d'une iatrogénie plus importante rapportée dans le groupe WATCHMAN sur le critère de sécurité.

La durée de traitement nécessaire pour atteindre la supériorité du groupe WATCHMAN étant de 2621 PA de suivi (soit 3,6 ans en moyenne), l'espérance de vie des patients doit être suffisamment longue pour que les patients puissent tirer un bénéfice de cette implantation.

Les experts ont souhaité souligner que dans PROTECT-AF, le taux d'AVC ischémique supérieur dans le groupe WATCHMAN peut s'expliquer par des cas d'AVC survenus durant la période péri-procédurale, en rapport avec le manque d'expérience des centres implanteurs, principalement liés à des embolies gazeuses. Ces accidents rapportés étaient dus à la présence d'air dans le système de mise en place du dispositif et peuvent être évités par une purge minutieuse. En dehors de cette période péri-procédurale, les taux d'AVC ischémiques semblaient comparables dans les deux groupes.

Dans ce contexte, les experts considèrent ces résultats suffisants pour valider le concept de réduction des AVC ischémiques par la fermeture transcutanée de l'AAG dans la FA non valvulaire.

Néanmoins, ces données restent insuffisantes, selon les experts, pour proposer cette stratégie en alternative aux anticoagulants, notamment en raison du niveau de preuve plus élevé disponible avec les AVK et les anticoagulants non-AVK, de l'absence de données avec ces dispositifs en alternative aux anticoagulants non-AVK et des incertitudes et des limites méthodologiques de l'étude PROTECT-AF.

Les experts ont souligné la nécessité de considérer les risques de l'intervention en regard de la gravité de la FA non valvulaire, liés en particulier aux complications ischémiques avec une mortalité et des risques de séquelles élevés. Concernant l'intervention, le groupe a insisté sur l'importance de bien distinguer les complications avec risques ou non de séquelles, en particulier pendant la phase péri-procédurale. Les taux de complications majeures ou graves mesurés dans les études retenues ont été considérés comme cliniquement significatifs par le groupe, notamment en comparaison à d'autres interventions avec ponction transseptale, comme l'ablation endovasculaire de la FA. Ce niveau de complications jugé comme non acceptable en l'état est pour le groupe le reflet de l'expérience initiale avec ces dispositifs, avec une courbe d'apprentissage importante liée à la technicité de cette intervention. Les analyses préliminaires de PREVAIL ont rapporté, selon les experts, de meilleurs résultats dans les centres expérimentés. Cette courbe d'apprentissage a été estimée pouvoir être franchie après cinq à dix voire quinze implantations pour chaque DM, selon l'expérience initiale des opérateurs. Une réduction du taux de complications majeures, autour de 2 à 3 % dans les centres expérimentés, comme observé dans l'ablation de FA, a été considérée comme un objectif réalisable pour ce type d'intervention à moyen terme, à condition de limiter la pratique de ce type d'intervention à des centres référents.

En réponse aux difficultés de choix en termes de taille et de positionnement des DM et aux fuites résiduelles, les experts ont rapporté qu'une marge de progression importante existait, en particulier dans le *screening* « anatomique » des patients. Une meilleure documentation de l'anatomie complexe et très polymorphe de l'AAG doit permettre de faciliter le choix de la taille de la prothèse

(« *sizing* ») grâce au développement d'outils logiciels spécifiques et à la validation des paramètres optimaux de mesures en imagerie. Le scanner a été décrit comme une technique potentiellement très utile pour valider le choix de la prothèse avant intervention. Les experts ont également signalé que des évolutions du WATCHMAN et de l'ACP, qui visent à améliorer la « conformabilité » de ces prothèses et à faciliter leur implantation, seraient prochainement disponibles.

La réalisation d'études comparatives chez les patients contre-indiqués aux anticoagulants a été décrite comme non faisable en raison des données d'efficacité disponibles en alternative aux AVK et de l'absence d'alternative pharmacologique validée et évaluable comme groupe Contrôle (les antiagrégants plaquettaire ne sont plus recommandés au long cours en cas de risque hémorragique élevé). Au final, seules des données cliniques de faible niveau de preuve sont disponibles chez les patients non éligibles aux AVK. Les experts ont signalé la création d'un registre (FLAAC) mis en place en début d'année et coordonné par le CHU H. Mondor (Créteil) pour recueillir des données cliniques sur les patients implantés en France avec ce type de DM.

Selon les experts du groupe, les arguments en faveur de la technique de fermeture transcutanée de l'AAG chez des patients contre-indiqués aux anticoagulants oraux sont les suivants :

- la validation du concept de réduction des AVC ischémiques par fermeture de l'AAG chez les patients éligibles aux AVK au long cours ;
- un niveau de complications péri-procédurales pour les patients éligibles aux anticoagulants attendu comme non différent de celui des patients non éligibles aux anticoagulants ;
- l'absence d'alternative pharmacologique disponible chez les patients contre-indiqués aux anticoagulants, alors que le niveau de risque thromboembolique rapporté dans les études est plus élevé chez les patients non éligibles aux anticoagulants ;
- le caractère difficilement réalisable d'études comparatives chez ces patients non éligibles aux AVK pour les deux raisons évoquées précédemment.

Les experts considèrent les conditions suivantes comme nécessaires à mettre en place dans le cadre de cette activité :

- la limitation du nombre de centres autorisés à pratiquer cette intervention, afin de limiter au maximum les risques de complications péri-procédurales ;
- la réalisation d'un registre afin d'obtenir, dans la pratique, des données chez ces patients en France.

La transposabilité des données d'un DM à l'autre a été discutée. WATCHMAN est le seul groupe pour lequel des études randomisées contrôlées sont disponibles, mais chez des patients éligibles aux AVK. L'existence d'une étude FDA en cours avec ACP, en alternative aux anticoagulants oraux, a été rapportée. Le niveau de preuves scientifiques a été jugé faible pour les deux DM chez les patients non éligibles aux anticoagulants au long cours. Les experts n'ont pas souhaité se prononcer pour distinguer un DM par rapport à un autre en fonction des données disponibles, en raison de leur pratique basée, à l'heure actuelle, sur l'implantation d'un seul des deux dispositifs.

4.3. Indications, non-indications et contre-indications

4.3.1. Indications générales

Au vu des données disponibles et de leurs pratiques, les experts retiennent que la fermeture transcutanée de l'AAG représente une solution thérapeutique de dernier recours, dans l'indication suivante :

« Patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc ≥4) avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire) ».

Afin de documenter son caractère formel et permanent, le motif de contre-indication aux anticoagulants oraux devra être validé par un comité pluridisciplinaire incluant notamment un « spécialiste de la comorbidité concernée » (cf. chapitre 4.5.1 Sélection des patients).

Des discussions ont eu lieu sur le niveau de risque thromboembolique à retenir dans cette indication. Le groupe a souhaité pouvoir répondre à un besoin thérapeutique non couvert et réserver cette intervention aux patients présentant le plus de risques thromboemboliques, pour lesquels les perspectives de survie sans événement sont les plus faibles, en l'absence d'alternative. Cette intervention doit permettre, selon les experts, pour ces patients à risque d'évènements thromboemboliques très élevé, d'assurer une balance cliniquement positive entre la réduction des évènements ischémiques et le risque de complication attendu avec l'intervention.

Cette proposition a fait l'objet d'un consensus de la part de tous les membres du groupe.

L'absence de données robustes disponibles en prévention secondaire après un événement ischémique sous anticoagulation orale bien conduite n'a pas permis aux experts de conclure sur l'intérêt de la fermeture transcutanée de l'AAG en alternative aux anticoagulants dans cette population de patients.

4.3.2. Non-indication / contre-indication

Le groupe de travail a souhaité insister ou apporter des précisions en complément des informations contenues dans la notice du marquage CE de chaque DM sur les points suivants :

- ▶ L'anticoagulation orale est le traitement de référence chez les patients à haut risque thromboembolique. La fermeture transcutanée de l'AAG n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit ;
- ▶ Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche ;
- ▶ Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an ne sont pas éligibles à la technique en raison du sur-risque de complications à court terme avec ce type d'intervention, non compensables par le bénéfice attendu sur le long terme (non-indication) ;
- ▶ Les enfants et les patients en FA non valvulaire n'ont pas été inclus dans ces études et ne sont pas éligibles à cette technique (contre-indication) ;
- ▶ Les patients ayant un thrombus intracardiaque sont contre-indiqués (marquage CE des deux DM disponibles).

4.4. Bilan préopératoire

Un bilan préopératoire standard pour une procédure interventionnelle sous anesthésie générale doit être conduit.

Le groupe de travail a souligné la nécessité de documenter l'anatomie de l'AAG par des examens d'imagerie spécifiques dans le cadre de cette intervention. Un scanner cardiaque et /ou une échographie transoesophagienne (ETO) doivent être réalisés afin de confirmer l'absence de thrombus intracardiaque, d'explorer l'anatomie de l'AAG (la localisation et la profondeur de l'AAG utilisable, la forme et taille de l'ostium, le nombre et la disposition des lobes) et de vérifier sa compatibilité avec l'implantation d'un dispositif de fermeture.

La réalisation d'un scanner systématique a été jugée utile pour documenter l'anatomie de l'AAG et guider au mieux le choix de la prothèse, le scanner permettant des mesures précises dans les différents plans.

La recherche d'un thrombus par imagerie doit être réalisée si possible dans les 48 heures avant l'intervention.

4.5. Composition des équipes et formation requise

4.5.1. Sélection des patients

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée de façon collégiale.

Elle doit reposer sur une évaluation multidisciplinaire incluant obligatoirement l'avis du cardiologue/médecin qui adresse le patient, du spécialiste qui réalisera l'acte (rythmologue interventionnel ou cardiologue interventionnel), du spécialiste de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants et/ou de l'organe qui saigne le cas échéant et d'un anesthésiste-réanimateur. En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée, en particulier d'un neurologue, d'un gériatre ou d'un interniste.

4.5.2. Composition de l'équipe durant l'intervention

Doivent être présents en salle d'intervention :

- ▶ Deux opérateurs qualifiés dont un ayant acquis une compétence dans la ponction transseptale : ces praticiens peuvent être des cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels ;
- ▶ Un cardiologue échographiste ;
- ▶ Un anesthésiste-réanimateur ;
- ▶ Deux infirmières.

La réalisation de cet acte par un radiologue interventionnel a été discutée sans obtenir de consensus de la part de tous les membres du groupe.

La présence d'un technicien spécialisé du fabricant a été jugée utile pendant l'intervention, pour assurer un accompagnement technique.

4.5.3. Formation des opérateurs

Une formation spécifique dédiée pour chacun des DM implantés par le centre est apparue comme indispensable pour tous les opérateurs.

Tout opérateur d'un centre planteur doit être amené à :

- ▶ Avoir suivi la formation théorique et sur simulateur dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés proposée par le fabricant ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée (avec au moins cinq patients).

4.6. Environnement technique

Les prérequis indispensables à l'implantation ont été définis comme suit :

- ▶ Les établissements doivent être autorisés à proposer les activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1, de type 2 (cardiopédiatrie) ou de type 3 (actes portant sur les autres cardiopathies de l'adulte) ;
- ▶ L'échographie transoesophagienne et la fluoroscopie sont deux techniques d'imagerie indispensables en salle pour guider l'implantation du DM. L'utilisation de l'angiographie seule n'est pas recommandée ;
- ▶ Une technique de dosage de l'ACT (*activated coagulation time*) doit être disponible dans l'établissement afin de gérer l'hémostase du patient et quantifier en particulier l'effet de l'héparine pendant l'intervention (modalités selon les protocoles locaux).

Le risque de conversion chirurgicale est faible dans cette intervention (<1,5% avec WATCHMAN et ACP) mais peut représenter une extrême urgence. Le principal risque évoqué dans ce contexte est la migration au niveau des valves aortiques ou mitrales venant entraver leur fonctionnement et engendrer des lésions au niveau de ces structures, avec la nécessité de l'intervention en urgence d'un chirurgien cardiaque.

L'expérience limitée des centres pour cette intervention et le risque vital engendré par certaines complications péri-procédurales ont été présentés par certains experts comme des arguments rendant nécessaire, voire indispensable, la présence d'un service de chirurgie cardiaque sur site. En garantissant un nombre de centre limité, ce critère est apparu pour certains experts comme un bon moyen de garantir un niveau optimal de sécurité et d'expertise. Des centres sans chirurgie sur site réalisent aussi ce type d'intervention ou sont en train de se former. Il a été rappelé que ce type de risque potentiel existe également pour d'autres procédures interventionnelles, sans que les centres de rythmologie/cardiologie interventionnelle aient l'obligation pour fonctionner d'être associés à un service de chirurgie cardiaque.

Les discussions sur ce dernier point n'ont pas fait l'objet d'un consensus de la part de l'ensemble du groupe.

4.7. Suivi des patients

Le groupe de travail recommande le suivi suivant :

- ▶ En post-intervention :
 - Gestion de l'hémostase locale et surveillance en soins intensifs (monitoring cardiaque, examen neurologique au réveil) ;
 - Initiation d'un traitement anti-thrombotique (selon la notice du DM implanté) par antiagrégant antiplaquettaire pendant 6 mois minimum. La durée et le schéma thérapeutique doivent être discutés et validés au cas par cas, de façon collégiale, lors de la sélection du patient.
- ▶ Contrôle pré-sortie :
 -
 - ETT de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse)
- ▶ Suivi post-hospitalisation (à la recherche d'un thrombus intracardiaque, d'une fuite résiduelle et/ou d'autres EI)
 - ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention ;
 - ETT à 12 et 24 mois en l'absence d'évènement cardiovasculaire.
- ▶ Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse en cas de geste à risque, à la discrétion du médecin, en fonction des protocoles locaux en vigueur.

4.8. Sélection des centres planteurs

Le groupe de travail a été unanime sur la nécessité de limiter le nombre de centres habilités à pratiquer cette intervention et de réserver cette procédure à ces centres référents possédant une forte expertise, en raison de la technicité de l'intervention.

Le seuil de 25 implantations/an a été considéré par les experts comme ambitieux à court terme, devant les difficultés actuelles à recruter ce type de patient. Un délai de deux à quatre ans a été proposé par plusieurs experts pour atteindre ce seuil en respectant les indications proposées.

4.9. Population cible

Les experts ont estimé à 2 à 4% des patients en FA non valvulaire, la part des patients avec une contre-indication absolue et un très haut risque hémorragique, soit entre 10 000 et 30 000 patients.

4.10. Données manquantes

Le groupe de travail a constaté l'absence de données robustes :

- en alternative aux anticoagulants non-AVK ;
- en prévention secondaire des AVC ;
- comparatives entre DM ;
- permettant de déterminer la durée et le type de traitement anti-thrombotique optimal à préconiser.

Le groupe de travail a insisté sur la nécessité d'inclure tous les patients implantés dans un registre exhaustif, afin de confirmer l'efficacité et sécurité de ce type d'intervention en France et le type de traitement anti-thrombotique suivi par les patients.

5. Conclusion générale – Avis de la Haute Autorité de Santé



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Avis de la HAS du 9 juillet 2014

La gravité de la fibrillation auriculaire (FA) est liée en particulier aux complications thromboemboliques qu'elle entraîne. Une évaluation individuelle du risque thromboembolique basée sur le calcul du score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ permet de déterminer quels sont les patients à haut risque pour lesquels un traitement anti-thrombotique préventif doit être mis en place. L'appendice auriculaire gauche (AAG) a été identifié comme un site privilégié mais non exclusif de formation de thrombus intracardiaque chez les patients en FA non valvulaire. Dans ces conditions, une stratégie basée sur la fermeture transcutanée de l'AAG a été développée afin de prévenir la migration des thrombus formés au niveau de cet appendice.

Les données disponibles dans l'étude PROTECT-AF suggèrent que la fermeture transcutanée de l'AAG avec le dispositif WATCHMAN, associée à un traitement anti-thrombotique en post-intervention, peut permettre de réduire les événements thromboemboliques chez les patients éligibles aux AVK. Aucune étude comparative n'est disponible en alternative aux anticoagulants oraux directs. Chez les patients non éligibles aux AVK, les résultats avec cette technique rapportent un taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques bas au regard du niveau de risque thromboembolique des patients inclus, mais restent de faible niveau de preuve. Les patients contre-indiqués aux AVK inclus dans ces études ont tous été traités par des antiagrégants plaquettaires. Dans ces conditions, les données disponibles ne permettent pas de dissocier l'effet lié au dispositif de fermeture de celui des antiagrégants plaquettaires associés. Des incertitudes sur le profil de sécurité de la fermeture transcutanée de l'AAG persistent en raison du taux de complications graves liées à la procédure (compris entre 6 et 16%) avec, en particulier, des AVC ischémiques, des épanchements péricardiques, des tamponnades, des perforations cardiaques et des migrations du dispositif. Ces événements traduisent les risques associés à cette intervention, liés à une courbe d'apprentissage importante.

Au total, les données d'efficacité disponibles suggèrent que la fermeture transcutanée de l'AAG peut permettre de réduire les événements thromboemboliques en situation de FA non valvulaire. Néanmoins, le profil de sécurité de l'implantation et la nécessité de prescrire en post-intervention un traitement anti-thrombotique associé à un risque hémorragique important, limitent fortement les situations cliniques pour lesquelles un bénéfice clinique peut être attendu. La pertinence et la robustesse des résultats dans la fermeture transcutanée de l'AAG ne permettent notamment pas de proposer cette technique en alternative aux anticoagulants oraux.

Dans ces conditions, la HAS considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux avec un score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$, l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des événements thromboemboliques peut être supérieur aux risques liés à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé. La sélection des patients doit reposer sur une concertation multidisciplinaire incluant l'avis du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient, du spécialiste qui réalisera l'acte de fermeture de l'AAG, du spécialiste de la comorbidité contre-indiquant les anticoagulants, d'un anesthésiste-réanimateur, voire d'autres spécialités en fonction des situations cliniques concernées.

La HAS estime que la fermeture transcutanée de l'AAG a une place dans la stratégie thérapeutique en dernier recours et que le service attendu de l'acte de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche est suffisant pour sa prise en charge en prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA non valvulaire, avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La HAS recommande également la mise en place de conditions de réalisations proposées pour cet acte par le groupe de travail concernant :

- la composition de l'équipe durant l'intervention ;
- la formation des opérateurs ;
- l'environnement technique ;
- le suivi des patients.

Elle préconise également de limiter cette activité aux centres planteurs disposant d'un service de chirurgie cardiaque sur site avec un seuil d'activité de 25 implantations à atteindre d'ici trois ans.

La HAS attend également les résultats d'un registre incluant les patients implantés par cette technique, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de ce type d'intervention en vie réelle en France et de documenter le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients.

Abréviations

AAG	Appendice auriculaire gauche
ACP	Amplatzer Cardiac Plug
AIT	Accident ischémique cérébral
ASTM	American Society for Testing and Materials
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Conformité européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation de dispositifs médicaux et des technologies de santé
CV	Cardio-vasculaire
DETMIS	Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUM
DM	Dispositif médical
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
EIM	Événement indésirable majeur
ESC	European Society of Cardiology
ETO	Echographie transœsophagienne
ETT	Echographie transthoracique
FA	Fibrillation auriculaire
FAAG	Fermeture de l'appendice auriculaire gauche
IDM	Infarctus du myocarde
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	Intention de traiter
LBI	Ludwig Boltzmann Institute
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
NHC	National Health Committee (Nouvelle Zélande)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OG	Oreille gauche
PA	Patients-années
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PP	Per protocole
%PA	Nombre d'évènements pour 100 patients-années

Annexe 1. Contre-indications des anticoagulants oraux

(selon le Résumé Caractéristique des Produits)

Contre-indications Commune à tous les AVK

- Insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'association avec les médicaments suivants :
 - o l'acide acétylsalicylique
 - pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour),
 - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
 - o le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ;
 - o les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales).
 - o Millepertuis

Contre-indications Commune à tous les nouveaux anticoagulants non AVK

- Saignement évolutif cliniquement significatif ;
- Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, la présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, une lésion cérébrale ou rachidienne récente, une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices oesophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrismes vasculaires ou des anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Annexe 2. Références faisant l'objet d'une demande d'inscription sur la LPPR

WATCHMAN

Modèles et références commerciales concernées par la demande	
Diamètre (mm)	Référence
21	EN M635WS21060
24	EN M635WS24060
27	EN M635WS27060
30	EN M635WS30060
33	EN M635WS33060

AMPLATZER CARDIAG PLUG

Modèles et références commerciales concernées par la demande	
Diamètre (mm)	Référence
16	9-ACP-007-016
18	9-ACP-007-018
20	9-ACP-007-020
22	9-ACP-007-022
24	9-ACP-007-024
26	9-ACP-007-026
28	9-ACP-007-028
30	9-ACP-007-030

Annexe 3. Méthode générale d'évaluation des actes et des dispositifs médicaux par la HAS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code de la Sécurité Sociale, l'avis de la HAS précise le service médical rendu de l'acte ou du dispositif médical. Ce service est évalué en fonction de :

- ▶ L'intérêt diagnostique ou thérapeutique basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- ▶ L'intérêt de santé publique. Ce paramètre est fonction notamment de l'impact de l'acte ou du dispositif médical sur la morbi/mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et programmes de santé publique. L'intérêt de santé publique dépend aussi de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- ▶ L'analyse des données identifiées dans la littérature, dans les rapports d'étude et dans les données fournies par les fabricants portant sur les critères cités ci-dessus ;
- ▶ L'avis émis sur ces mêmes critères par des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

Analyse des données

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction de la problématique traitée, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, ...) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens possibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires, pouvant avoir un lien avec le thème, sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail peuvent transmettre des articles de leurs propres fonds bibliographiques. Les langues retenues sont le français et l'anglais. L'Annexe 4 présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche. Chaque publication est analysée selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

Position des professionnels réunis dans un groupe de travail

En plus de l'estimation du service médical rendu, de l'acte et du dispositif médical, l'avis de la HAS précise également (articles L.165-1 et R.162-52-1 du Code de la Sécurité Sociale) :

- ▶ L'indication de l'acte ou du dispositif médical ;
- ▶ Sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- ▶ L'amélioration du service médical attendu de l'acte ou du dispositif médical par rapport aux alternatives ;

- ▶ L'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte et des dispositifs associés ;
- ▶ L'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- ▶ Le caractère de gravité de la pathologie ;
- ▶ Si nécessaire, l'objectif d'études complémentaires pour mieux apprécier le service médical de l'acte ou du dispositif médical.

Un appel public à candidatures est mis en ligne sur le site Internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>) et les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les produits concernés et pour proposer une liste d'experts susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé de professionnels spécialistes et généralistes représentatifs de toutes les disciplines concernées, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux), de différents « courants de pensée » et de différentes localisations géographiques. Un méthodologiste et un ingénieur biomédical font le plus souvent partie du groupe et un économiste de la santé peut également participer à la réflexion.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique. Lors des réunions, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature, des différents critères permettant de mesurer le service attendu de l'acte ou du dispositif médical, et aboutissent, le cas-échéant, à un consensus. Le compte-rendu des réunions (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et est envoyé aux membres du groupe pour validation.

Au vu de l'analyse de la littérature et du recueil de la position des professionnels du groupe de travail, la HAS rend son avis.

Annexe 4. Recherche documentaire

1 – Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La stratégie de recherche dans la base de données Medline est décrite dans le tableau ci-dessous où des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Type d'étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
RECOMMANDATIONS ET CONFERENCES DE CONSENSUS		janv. 02 - mai 14	9
Etape 1	Atrial Appendage/surgery/de		
OR			
Etape 2	(Watchman OR "PROTECT AF" OR "PREVAIL study" OR "ASAP study" OR "ASAP Registry" OR "ASAP Register" OR "Amplatzer cardiac plug" OR PLAATO OR "percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion" OR Lambre OR Wavecrest)/ti,ab		
OR			
Etape 3	(Atrial Appendage OR Atrium Appendage OR Auricular Appendage)/ti,ab OR Atrial Appendage/de		
AND			
Etape 4	(closure OR closing OR occlusion OR occluder* OR occluding OR embolization OR embolisation OR exclusion OR Amplatzer OR Jude OR AGA medical OR Boston scientific OR Atritech OR Appriva Medical OR NEA OR ACP OR Amulet OR Coherex OR Lifetech OR Occlutech OR "PFM medical")/ti,ab OR (Balloon occlusion OR Embolization, therapeutic)/de		
AND			
Etape 5	(guidance OR guideline*)/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR practice guideline/type OR Consensus Development Conference, NIH/type OR Consensus Development Conference/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti		
METAANALYSES ET REVUES SYSTEMATIQUES		janv. 02 - mai 14	9
Etape 2 OR (Etape 3 AND Etape 4)			
AND			
Etape 6	(meta analys* OR metaanalys* OR meta-analys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR systematically review OR systematically reviewed OR systematically search OR systematically searched OR systematically research OR systematically researched)/ti,ab OR cochrane database syst rev/journal		
ESSAIS CONTROLES RANDOMISES		janv. 02 - mai 14	59
Etape 2 OR (Etape 3 AND Etape 4)			
AND			
Etape 7	random*/ti,ab OR random allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single-blind/ti,ab OR single-blind method/de OR double-blind/ti,ab OR double-blind method/de		

AUTRES ESSAIS CLINIQUES		janv. 02 - mai 14	72
Etape 2 OR (Etape 3 AND Etape 4)			
AND			
Etape 8	clinical trial*/ti,ab OR Clinical Trial/type OR Controlled Clinical Trial/type OR multicenter stud*/ti,ab OR multicenter study/type OR cross-over stud*/ti,ab OR cross-over studies/de OR versus/ti OR comparative stud*/ti OR Comparative Study/type		
ETUDES DE COHORTES		janv. 02 - mai 14	41
Etape 2 OR (Etape 3 AND Etape 4)			
AND			
Etape 9	cohort studies/de OR (cohort*/ti OR follow-up stud*/ti,ab OR follow-up studies/de OR prospective stud*/ti,ab OR prospective studies/de OR longitudinal stud*/ti,ab OR longitudinal studies/de		
COMPLICATIONS		janv. 02 - mai 14	184
Etape 2 OR (Etape 3 AND Etape 4)			
AND			
Etape 10	(adverse effect* OR adverse event* OR contraindication* OR contra indication* OR contra-indication* OR contraindicated OR contra indicated OR contra-indicated OR side effect* OR complain OR complaining OR complains OR complaint* OR complication* OR damage* OR harm OR iatrogenic OR injuries OR injury OR innocuity OR precaution* OR risk OR risks OR safe OR safety OR secure OR security OR tolerability OR tolerance OR toxic OR toxicity OR unsafe OR warning*/ti OR (Adverse effects OR Complications OR Contraindications OR Toxicity)/su OR (Equipment safety OR Iatrogenic disease OR Intraoperative complications OR Postoperative complications OR Product recalls and withdrawals OR Product surveillance, postmarketing OR Risk adjustment OR Risk assessment OR Risk management OR Safety management OR Safety OR Treatment outcome OR Wounds and injuries)/de		

2 – Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	http://ansm.sante.fr
Agence pour la diffusion de l'information technologique (ADIT)	http://www.bulletins-electroniques.com/
Base de Données en Santé Publique (BDSP)	www.bdsp.ehesp.fr
Bibliothèque Médicale Lemanissier	www.bmlweb.org/consensus.html
Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM)	http://www.ameli.fr/
Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMEF)	http://www.cismef.org/
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT)	http://cedit.aphp.fr/
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)	http://www.drees.sante.gouv.fr/
Haute Autorité de Santé (HAS)	www.has-sante.fr
Institut de l'information scientifique et technique Base LARA	http://lara.inist.fr
Institut de Veille Sanitaire (INVS)	www.invs.sante.fr
Institut national de la santé et de la recherche médicale Expertise collectives (INSERM)	http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	http://ansm.sante.fr
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)	www.inpes.sante.fr
Ministère de la santé	www.sante.gouv.fr
Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)	http://www.senat.fr/opecst/
RefCISP	http://www.refcisp.info/
Société Française de Cardiologie (SFC)	http://www.sfcadio.fr
Vidal recos	http://www.vidalrecos.fr/
Ludwig Boltzmann Institut	http://hta.lbg.ac.at/
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)	https://kce.fgov.be
Office Fédéral Suisse de la Santé Publique, Unité de Technologie Médicale (OFSP)	www.bag.admin.ch
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	http://www.dimdi.de/
Gesundheit Österreich GmbH	http://www.goeg.at/
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	https://www.iqwig.de/
The German Health Care System and the Federal Joint Committee	http://www.g-ba.de/
Danish Centre for Health Technology Assessment	http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx
Danish HTA & Health Services Research	http://www.cfk.rm.dk/
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	www.isciii.es
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya	www.aatrm.net
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia	http://avalia-t.sergas.es
Basque Office for Health Technology Assessment	http://www.osakidetza.euskadi.net/
Eucomed	http://www.eucomed.be/
European Society of Cardiology (ESC)	www.escardio.org
Institute for Prospective Technological Studies	http://ipts.jrc.ec.europa.eu/
Finnish Office for Health Technology Assessment	http://www.thl.fi/en/web/thlfi-en
Irish Health Information and Quality Authority	http://www.hiqa.ie/
Agenzia Nazionale per i Servizi sanitari regionali - Servizio Sanitario Nazionale	http://www.salute.gov.it
Sistema Nazionale Linee Guida	http://www.snlg-iss.it
College voor Zorgverzekeringen	http://www.cvz.nl/
Health Council of the Netherlands	http://www.qr.nl/
The Netherlands Organisation for Health Research and Development	http://www.zonmw.nl/
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services	http://www.kunnskapssenteret.no/
Agency for Health Technology Assessment in Poland	http://www.aotm.gov.pl/
Healthcare Improvement Scotland	http://www.healthcareimprovementscotland.org/
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	www.sbu.se
BMJ Clinical Evidence	http://clinicalevidence.bmj.com/
Centre for Evidence-based Purchasing	http://nhscep.useconnect.co.uk/
Centre for Reviews and Dissemination	http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
eGuidelines.co.uk	http://www.eguidelines.co.uk/
Evidence Search Health and Social Care	https://www.evidence.nhs.uk/
Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	www.gain-ni.org
Health and Safety Executive, Horizon Scanning	http://www.hse.gov.uk/horizons/

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	http://ansm.sante.fr
National Audit Office	http://www.nao.org.uk/
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	www.nice.org.uk
National Institute for Health Research (NIHR)	www.nihr.ac.uk
National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programm	http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta
National Institute for Health Research, National Horizon Scanning Centre	www.hsc.nihr.ac.uk
National Institute for Health Research, UK clinical trials gateway	http://www.ukctg.nihr.ac.uk/
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk
UK Department of Health	www.gov.uk/government/organisations/department-of-health
UK National Health Services, NHS Choices	http://www.nhs.uk/
UK National Health Services, NHS Improving Quality	http://www.nhs.uk/nhsimprovingquality/
Agence Santé Publique Canada	www.phac-aspc.gc.ca
Alberta Innovates Health Solutions	http://www.aihealthsolutions.ca/
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	www.cadth.ca
Canadian Cardiovascular Society (CCS)	www.ccs.ca
Canadian Task Force on Preventive Health Care	http://canadiantaskforce.ca/
Centre for Effective Practice	www.effectivepractice.org
CMA Infobase	http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines
College of Physicians and Surgeons of Alberta	www.cpsa.ab.ca
Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia	http://www.bcguidelines.ca/guideline_stroke.html
Health Quality Ontario	http://www.hqontario.ca/
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	www.inesss.qc.ca
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)	http://www.ices.on.ca
Santé Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/
Toward Optimized Practice	http://www.topalbertadoctors.org/
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)	www.iecs.org.ar
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	http://www.cenetec.salud.gob.mx/
Aetna	http://www.aetna.com
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	www.ahrq.gov
Agency for Healthcare Research and Quality, Effective Healthcare Program	www.effectivehealthcare.ahrq.gov
Agency for Healthcare Research and Quality, Health Care Innovations Exchange	www.innovations.ahrq.gov
American Heart Association	http://my.americanheart.org/professional/index.jsp
Blue Cross Blue Shield Association	www.bcbs.com
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	www.cdc.gov
Centers for Disease Control and Prevention, Guide to community preventive services	http://www.thecommunityguide.org/
Food and Drug Administration (FDA)	www.fda.gov
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org
Kaiser Permanente	http://providers.kp.org/oh/clinicalguidelines.html
MedlinePlus	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books
National Guideline Clearinghouse (NGC)	www.guideline.gov
National Institute of Neurological Disorders and Stroke	http://www.ninds.nih.gov

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	http://ansm.sante.fr
National Institutes of Health (NIH)	www.nih.gov
The Brain Attack Coalition	http://www.stroke-site.org/
University of Michigan Health System	http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/
US Department of Veterans Affairs	http://www.va.gov/
US Preventive Services Task Force (USPTF)	www.uspreventiveservicestaskforce.org
Adelaide Health Technology Assessment	http://www.adelaide.edu.au/ahta/
Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)	http://www.horizonscanning.gov.au/
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S)	http://www.surgeons.org/for-health-professionals/audits-and-surgical-research/asernip-s
Centre for Clinical Effectiveness (CCE)	http://www.monashhealth.org/page/Health_Professionals/CCE/
Health Services Assessment Collaboration (HSAC)	http://www.healthsac.net/
Medical Services Advisory Committee (MSAC)	http://www.msac.gov.au/
New Zealand Guidelines group (NZGG)	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group
New Zealand Health technology Assessment	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/
New Zealand National Health Committee	http://nhc.health.govt.nz/
Ministry of Health Malaysia	http://www.moh.gov.my/
Singapore Ministry of Health	http://www.moh.gov.sg/
Cochrane database Assessments	http://www.cochrane.org/
Cochrane database Reviews	http://www.cochrane.org/
Guidelines International Network	www.g-i-n.net
Open Grey	http://www.opengrey.eu/
Organisation Mondiale de la Santé	http://www.who.int/publications/fr/
Trip Database	http://www.tripdatabase.com/

3 – Veille

Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014 sur Medline et sur les sites Internet énumérés ci-dessus.

Annexe 5. Publications identifiées non retenues dans l'analyse

Les publications suivantes ont été sélectionnées sur titre et/ou résumé. Au regard des critères de sélection des études (*2.4.2 Critères de sélection des articles*), ces publications n'ont pas été analysées pour les motifs suivants :

- Publications non retenues issues de la recherche documentaires :

Référence	Dispositif implanté	N	Motif de non sélection
Danna P, Proietti R, Sagone A, Arensi A, Viecca M, Rago A, et al. Does left atrial appendage closure with a cardiac plug system reduce the stroke risk in nonvalvular atrial fibrillation patients? A single-center case series. <i>Pacing Clin Electrophysiol</i> 2013;36(3):347-53.	ACP	34	Caractère prospectif non renseigné
Meerkin D, Butnaru A, Dratva D, Bertrand OF, Tzivoni D. Early safety of the Amplatzer Cardiac PlugTM for left atrial appendage occlusion. <i>Int J Cardiol</i> 2013;168(4):3920-5.	ACP	100	Analyse rétrospective de patients consécutifs
Nietlispach F, Gloekler S, Krause R, Shakir S, Schmid M, Khattab AA, et al. Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2013;82(2):283-9.	ACP + Amplatzer	152	Etude rétrospective Amplatzer hors CE + acp
Guerios EE, Schmid M, Gloekler S, Khattab AA, Wenaweser PM, Windecker S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2012;98(6):528-36.	ACP	86	Procédures associées (56% des patients)
Lopez-Minguez JR, Eldoayen-Gragera J, Gonzalez-Fernandez R, Fernandez-Vegas C, Fuentes-Canamero ME, Millan-Nunez V, et al. Immediate and One-year Results in 35 Consecutive Patients After Closure of Left Atrial Appendage With the Amplatzer Cardiac Plug. <i>Rev Esp Cardiol</i> 2013;66(2):90-7.	ACP	35	Caractère prospectif non renseigné
Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2007;49(13):1490-5.	WATCHMAN 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération	75 (16-59)	Caractère prospectif non renseigné 2 générations de DM
Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, Pehrson S, Diken U. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. <i>Heart</i> 2012;98(12):900-7.	PLAATO, WATCHMAN, ACP, Amplatzer septal occluder	1737	Revue systématique avec études rétrospectives retenues (hors champ)

- Publications non retenues fournies par les fabricants :

Références	Dispositif implanté	N	Motif de non sélection
Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 49; (13): 1490-5	WATCHMAN 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération	75	Caractère prospectif non renseigné 2 générations de DM évalués
Ussia GP, Mulè M, Cammalleri V et al. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. <i>Catheter Cardiovasc</i>	ACP	18	<25 patients

Interv; 74; (2): 217-22			
Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. Catheter Cardiovasc Interv; 60; (3): 417-22	Amplatzer Septal Plug	16	<25 patients
Park J, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer Cardiac Plug in atrial fibrillation - initial European experience. Catheter Cardiovasc Interv 2011; 77: 700-6.	ACP	143	Rétrospective
Park J, Leithauser B, Schmid M, et al. Dual center experience with different strategies of left atrial appendage closure with Amplatzer Cardiac Plug for prevention of stroke in atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2011;147(suppl 1):S2-3	ACP	135	Abstract ou présentation en congrès non publiée
Santoro G, Berti S, Danna P, et al. The next step on the learning curve of percutaneous left atrial appendage occlusion: Intensive training and proctoring reduces procedural complication rate. Paper presented at: XIV International Symposium on Progress in Cardiac Pacing, Rome Cavalieri, Rome, Italy, 2010 Nov 30 - Dec 3	ACP	100	Abstract ou présentation en congrès non publiée
Meerklind, et al Early safety of the Amplatzer Cardiac Plug for left atrial appendage occlusion. J Am Coll Cardiol 2012 ; 60 (17 S): doi:10.1016/j.jacc.2012.08.809.	ACP	100	Abstract ou présentation en congrès non publiée
Guérios E, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol. 2012	ACP	86	Abstract ou présentation en congrès non publiée
Danna P, Proietti R, Sagone A, Arensi A, Viecca M, Rago A, Russo V. Does left atrial appendage closure with a cardiac plug system reduce the stroke risk in nonvalvular atrial fibrillation patients? A single-center case series. Pacing Clin Electrophysiol. 2013 Mar;36(3):347-53.	ACP	37	Caractère prospectif non renseigné
Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. Circulation; 105; (16): 1887-9	PLAATO	15	<25 patients
Park J. ACP Registry - Interim Results. CSI; 2011 June 23 - Jun 25, Congress Center, Frankfurt, Germany (http://www.csi-congress.org/index.php?go=855)	ACP	145	Présentation en congrès non publiée
Lam YY, Yip GWK, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheter Cardiovasc Interv; 79; (5): 794-800	ACP	20	<25 patients

Annexe 6. Traitements anti-thrombotiques et modalités de suivi post-opératoires

1 ^{er} auteur, année,	DM implanté	Traitement anti-thrombotique post-intervention			Modalités de suivi	Autres suivis
		AVK (INR 2-3)	Clopidogrel 75 mg/j	Aspirine	ETO post-intervention	
Ostermayer, 2005 (42)	PLAATO	n/a	1-1,5 mois (US) à la discrétion des investigateurs (EU)	300-325 mg/j, à vie	1 mois (EU) 1, 6 mois (US) pour 20 premiers (puis à discrétion)	Visites à : 1 semaine (EU), 1 mois, 3 mois (USA), 6 mois, 12 mois > Incluant radio pulmonaire, ETT, examen clinique
Block, 2009 (56)	PLAATO	n/a	1 - 1,5 mois	325 mg/j, à vie	1,6 mois (US pour 20 premiers ensuite à la discrétion des investigateurs	Visites à : 1, 3, 6 mois et annuellement > Incluant radio pulmonaire, examen clinique (avec recueil du score NIHSS, NFS, et ECG 12 électrodes)
Park, 2009 (44)	PLAATO	n/a	6 mois	100 mg/j, à vie	3-6 mois	- Visites à 1 et 6 mois incluant un examen clinique - Suivi à 24 mois : recueil d'évènements CV ou neurologiques majeurs la plupart par téléphone
Bayard, 2010 (51)	PLAATO	n/a	6 mois (à la discrétion des investigateurs)	300-325 mg/j, à vie	2 mois	Visites à : 1, 2, 6, 12, 18 et 24 mois > incluant score NIH
BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (57)	WATCHMAN vs warfarine	pendant 45 jours après implantation (ou jusqu'à endothélialisation) vs à vie	De l'arrêt des AVK jusqu'à 6 mois vs aucun	81-325 mg/j, à vie après l'arrêt des AVK vs aucun	45 j, 6 et 12 mois	Visites à : 45j, 6, 9 et 12 mois et semi-annuel (par téléphone) > INR (mensuel si nécessaire), Index de Barthel, échelle modifiée de Rankin + TA, RC (45 j & 12 mois) + évaluation neurologie (12 et 24 mois) + échelle NIH AVC (45j, 6 et 12mois) + SF12 v2 (12 mois) + imagerie cérébrale (scan/IRM) si nécessaire
Reddy, 2011 (CAP) (50)	WATCHMAN					
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	WATCHMAN	pendant 45 jours après implantation (ou jusqu'à endothélialisation) vs à vie	De l'arrêt des AVK jusqu'à 6 mois vs aucun	81 mg jusqu'à l'arrêt des AVK 325 mg/j, à vie après l'arrêt des AVK vs aucun	45 j, 6 et 12 mois	Visites à : 45j, 6, 9 et 12 mois, 18 et 30 mois (par téléphone), visite annuel Index de Barthel, échelle modifiée de Rankin, recueil des EI et prescription médicale + INR (mensuel) + signe vitaux, échelle NIH AVC (45 j ,6 12 mois et annuel) + évaluation par neurologue (12 mois) + imagerie cérébrale (scan/IRM) si nécessaire
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	WATCHMAN	n/a	6 mois (clopidogrel ou ticlopidine)	à vie	3 et 12 mois	Visites à : 3, 6 (par téléphone), 12 mois, 18 (par téléphone) et 24 mois visite annuel : > Index de Barthel, échelle modifiée de Rankin, recueil des EI et prescription d'anti-thrombotique + échelle NIH AVC (3,12 et 24 mois) + SF12 v2 (12 mois) + TA, RC (3, 12 et 24 mois) + évaluation par neurologue (12 et 24 mois)
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	ACP	Anticoagulant avec INR cible entre 2 et 3 OU AAP (clopidogrel 1 mois et aspirine 6 mois) (Durée des anti-thrombotiques à la discrétion des investigateurs)			6 mois (±30 jours)	Visites pré-sortie, à 1 mois, 6 mois : examen clinique et recueil des EI + ECG 12 électrodes (contrôle pré-sortie) + ETT (contrôle pré-sortie et 1mois)

Urena, 2012 (61)	ACP	n/a	Clopidogrel 75 mg/j + aspirine 80-325 mg/j OU aspirine OU clopidogrel seul, pendant 30 à 180 j (à la discrétion de l'investigateur) PUIS monothérapie antiplaquettaire		6 mois	ETT 24 h post-intervention Suivi clinique ou téléphonique : 1, 6, 12 mois et annuellement
Chun, 2013 (62)	ACP vs WATCHMAN	Anticoagulant préexistant OU double AAP (clopidogrel/75mg/ et aspirine 100mg/j) si intolérance ou refus des anticoagulants (HAS- BLED ≥3) pendant 6 semaines Suivant les résultats de l'ETO à 6 semaines : * En cas de thrombus : traitement intensifié pendant 6 semaines : - chez les patient sous AVK : cible d'INR compris entre 2,5-3,5 - chez la patients sous AAP : ajour d'héparine SC * En l'absence de thrombus et de fuite péri-prothétique (>5mm) : aspirine 100 mg/j à vie			6 semaines	Suivi à 3,6 et 12 mois par téléphone des complications et des traitements
Kefer, 2013 (59)	ACP	n/a	1 mois	A faible dose à vie	6 mois + en cas d'évènement inattendu	Suivi à 30 jours et à 1 an : > Examen clinique + ETT > Recueil EI par analyse des dossiers patients et/ou interrogatoire du patient

Annexe 7. Critère d'éligibilité à la warfarine dans les études et motifs de contre-indications (CI) des patients inclus

Référence de l'étude	Eligibilité à la warfarine (critère d'inclusion)	Motifs de CI des patients inclus
Ostermayer, 2005 (42)	CI à la warfarine selon le RCP	ND
Block, 2009 (56)	CI à la warfarine selon le RCP (incluant ATDCT de saignement majeure sous warfarine, risque excessive de chute ou d'hémorragie, incapacité à maintenir un INR stable >3,5 ou <1,5 sur 2 mesures ou plus en dehors de la phase d'initiation du traitement)	> Principaux motifs de contre-indication aux AVK : risque de chute excessif, ATCDT de saignement majeur sous warfarine, incapacité à maintenir un INR stable
Park, 2009 (44)	CI (ou ATCDT d'AVC sous AVK à dose efficace)	ND
Bayard, 2010 (51)	- Contre-indication à la warfarine (CI selon RCP) - refus de traitement par warfarine par le patient - incapacité à maintenir un INR stable - embolie sous traitement par AVK bien conduit - situation de balance bénéfice/risque de la warfarine potentiellement défavorable 1	- situations de balance bénéfice/risque de la warfarine potentiellement défavorable : 104 (58%) - contre-indications à la warfarine (CI selon RCP : 39 (22%), - refus de traitement par warfarine par le patient : 22(12%), - incapacités à maintenir un INR stable : 27 (15%), - embolies sous AVK bien conduit : 20 (11%)
PROTECT_AF, 2013 (57)	Eligibilité à un traitement par warfarine au long cours (critère d'exclusion : comorbidité autre que la FA nécessitant un traitement par warfarine au long cours)	n/a
Reddy, 2011 (CAP) (50)		
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)		
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	- Contre-indication à la warfarine liée à une des situations suivantes : - antécédents d'hémorragie ou de trouble de la coagulation ; - antécédents de tendance hémorragique associée à des ulcérations ou des saignements avérés en rapport avec le tractus gastro-intestinal, génito-urinaire, respiratoire, une hémorragie cérébro-vasculaire, un anévrisme cérébral, une dissection aortique, une péricardite ou un épanchement péricardique ; - patients séniles, alcooliques ou psychotiques vivant seuls ; - autre raison documentée, - hypersensibilité connue à la warfarine,	- antécédents d'hémorragies/saignements sévères : 140 (93%- antécédents de troubles de la coagulation : 11 (7,3%), - patients séniles vivant seuls : 6 (4,0 %), - autres : 8 (5,3 %)
AGA, 2012 (55)	AVK ou AAP	ND
Urena, 2012 (61)	CI aux anticoagulants	- Saignements : - o hémorragies intracrâniennes : 18 (34,6) ; - o saignements gastro-intestinaux : 12 (23,1) ; - o hématomes spontanés des muscles abdominaux : 7 (13,5) ; - o ORL : 4 (7,7) ; - o respiratoires : 3 (5,8) ; - o ophtalmologiques : 1 (1,9) ; - o hématurie sévère récurrente : 1 (1,9) ; - o hémarthrose récurrente : 1 (1,9) ; - instabilité INR : 2 (3,8) ; - risque de chute élevé : 1 (1,9) ; - anémie sévère : 1 (1,9).
Chun, 2013 (62)	AVK ou AAP	ND
Kefer, 2013 (59)	Non éligible aux anticoagulants aux longs cours en raison de : - hémorragie majeur ; - INR instable ; - Mauvaise observance ; - Antécédents de chutes ; - Haut risque hémorragique (HAS-BLED≥3) ; - Récidive d'embolie sou traitement anticoagulant.	- Hémorragies : 47 (52,2) - Récidives d'évènements emboliques sous traitement anticoagulant : 7 (7,7) - Hémorragies + récides d'évènements emboliques sous traitement anticoagulant : 8 (8,8)

Annexe 8. Conflits d'intérêts, source de financement déclarés et commentaires sur les études

Référence de l'étude	Traitement(s) étudié(s)	Conflit d'intérêts /source de Financement	Aspects méthodologiques et commentaires à prendre en compte
Ostermayer, 2005 (42)	PLAATO	Eude soutenue par le fabricant Un des auteurs est le concepteur du dispositif et fondateur de la firme rachetée par Ev3	- Arrêt de commercialisation du PLAATO ; - Etude de faisabilité issue de 2 séries de cas prospectives avec des différences sur les critères d'inclusion (score CHADS₂), sur les traitements anti-thrombotiques préconisés (Clopidogrel) et sur le suivi (ETO) ; - Etude non comparative ; - Evaluation des échographies centralisée ; - Critères d'exclusion larges pour les pathologies cardio-vasculaires ; - Critère de jugement de l'efficacité limité à 1 mois de suivi ; - Motifs de contre-indications des patients inclus non détaillés ; - Anesthésie générale (51%) ou locale (49%) ; - Décès d'origine cardiaque ou neurologique non relié à la procédure ou au DM
Block, 2009 (56)	PLAATO	Etude soutenue par le fabricant	- Arrêt de commercialisation du PLAATO ; - Série de cas américains identique à celle de la publication d'Ostermayer avec un suivi plus long ; - Non comparative ; - Comité d'adjudication des événements en aveugle ; - Critère de jugement de l'efficacité sur 1 mois de suivi ; - Critères d'exclusion larges pour les pathologies cardio-vasculaires ; - Motifs de contre-indications des patients inclus non détaillés ; - Plus de 50 % des patients en FA depuis plus de 3 ans
Park, 2009 (44)	PLAATO	Aucun conflit déclaré par les auteurs	- Arrêt de commercialisation du PLAATO ; - Registre consécutif, monocentrique, non comparatif ; - Absence de critère principal de jugement principal défini ; - Motifs de CI aux AVK non détaillés ; - Critères d'exclusion larges pour les pathologies cardio-vasculaires ; - Suivi téléphonique à 24 mois pour la plupart des patients ;
Bayard, 2010 (51)	PLAATO	Etude soutenue par le fabricant Aucun conflit déclaré par les auteurs	- Arrêt de commercialisation du PLAATO ; - Série de cas, non comparative ; - Analyse centralisée indépendante des échocardiographies réalisées en pré et post-intervention ; - Critères larges de non éligibilité aux AVK ;
BOSTON, 2013 (PROTECT-AF) (57)	WATCHMAN vs warfarine	Etude soutenue par le fabricant	- Méthode de randomisation électronique centralisée ; - Absence d'aveugle ; - Borne de non infériorité large (RR<2) ; - Critères d'exclusion larges de pathologies cardio-vasculaires ; - Exclusion de la période de suivi précédant l'arrêt des traitements anti-thrombotiques en per-protocole ; - Analyses multiples sur les critères secondaires sans prise en compte de l'inflation du risque ; α - Faible risque d'AVC (30 % de patients avec CHADS₂=1) ; - Intervention non tentée chez 14 patients et non possible chez 41 ; - Absence d'arrêt des AVK à 6 mois dans le groupe WATCHMAN : 14 (3,6%) ; - Temps d'INR dans la cible dans le groupe contrôle : 69,7% ; - Taux d'AVC ischémique mesuré supérieur au taux dans le groupe Contrôle ;
Reddy, 2011 (CAP) (50)	WATCHMAN	Etude soutenue par le fabricant	- Critère de sélection des centres ayant participé à PROTECT-AF non détaillé ; - Critères d'exclusion larges pour les pathologies cardio-vasculaires Comparaison historique avec PROTECT-AF ; - Différence entre les populations de PROTECT-AF et CAP ; - Nombre d'implantation par centre non disponible ; - Analyses multiples sans prise en compte de l'inflation du risque ; α - Durée de suivi limitée ; - Evaluation de la sécurité péri-procédurale (dans les 7jours) ;

Référence de l'étude	Traitement(s) étudié(s)	Conflit d'intérêts /source de Financement	Aspects méthodologiques et commentaires à prendre en compte
BOSTON, 2013 (PREVAIL) (58)	WATCHMAN vs warfarine	Etude soutenue par le fabricant	- Méthode de randomisation électronique centralisée ; - Absence d'aveugle ; - Borne de non infériorité large ($RR < 1,75$) ; - Critères d'exclusion larges pour les pathologies cardio-vasculaires ; - Analyses multiples sur les critères secondaires sans prise en compte de l'inflation du risque ; α - Approche Bayésienne : hypothèse d'interchangabilité pour la construction de l'a priori à partir de PROTECT-AF et CAP critiquable compte tenu des différences entre ces études ; - Taux de visite à 18 mois complétée : 111/407 (27%) ; - Taux d'AVC ischémique mesuré inférieur au taux attendu dans le groupe Contrôle ;
Reddy, 2013 (ASAP) (60)	WATCHMAN	Etude soutenue par le fabricant	- Série de cas, non comparative ; - Motifs de non éligibilité aux AVK détaillés ;
AGA, 2012 (ACP postmarket registry) (55)	ACP	Etude soutenue par le fabricant	- Traitement par AVK ou AAP et durée de traitement à la discrétion des investigateurs ; - Traitements anti-thrombotiques suivis par les patients inclus non décrits ; - Analyse intermédiaire sur une durée de suivi limitée ; - Comité indépendant d'adjudication des EI ;
Urena, 2012 (61)	ACP	2 auteurs ont des liens d'intérêt déclarés avec SJM ou ses concurrents	- Définition des EI graves selon Valve Academic Research Consortium criteria; - Traitements antiagrégants post-interventions possiblement différents entre patients ; - Critères d'inclusion et d'exclusion non décrits (hormis le score de risque d'AVC) ; - Motifs de CI aux anticoagulants très variés ; - Absence de lecture centralisée des examens d'imagerie ; - Absence de formulaire de recueil standardisé des EI ;
Chun, 2013 (62)	ACP vs WATCHMAN	1 des auteurs a des liens d'intérêt déclarés avec BOSTON SCIENTIFIC et SJM	- Etude comparative, non randomisée ; - Patients avec une contre-indication ou refusant un traitement par AVK ; - Traitement possible par anti-thrombotique par AVK ou AAP ;
Kefer, 2013 (59)	ACP	Aucun conflit déclaré	- Registre consécutif, multicentrique ; - Critères larges de non éligibilité aux AVK ; - Recueil des événements à partir des dossiers patients et/ou des interrogatoires patients

Annexe 9. Résumés tabulés des études analysées

► Dispositif PLAATO

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	PLATOO
RÉFÉRENCE	OSTERMAYER SH , Reisman M, Kramer PH, Ray VM, Gray WA et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(1):9–14.
MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	Série de cas, prospective, non consécutive, non comparative, multicentrique.
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusions : août 2001 - novembre 2003
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer la faisabilité, la sécurité et la performance du dispositif PLATOO dans la fermeture de l'auricule gauche.
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	Patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (≥ 3 mois), une contre-indication au traitement anticoagulant (selon la notice du produit) et un antécédent d'AVC ou d'AIT, ou au moins un facteur de risque d'AVC (pour les patients inclus en Europe) ou deux des facteurs de risque d'AVC (pour les patients inclus aux USA) parmi les suivants : insuffisance cardiaque congestive, FEVG<40%, ATCDT d'HTA systolique >160mm Hg, diabètes, âge >65 ans, ATCDT d'IDM ou sténose coronaire connu, échos de contraste spontané modérés ou denses ou vitesse d'écoulement du sang ou ≥ 20 cm/s dans l'AAG
CRITÈRES D'EXCLUSION	Thrombus dans AAG ou AG, plaque aortique complexe, sténose mitrale ou aortique ou régurgitation, diamètre de l'oreillette gauche >6,5cm, IDM aigu ou angor instable, AVC récent (<2 mois), pathologie carotidienne symptomatique ...
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	Europe, Canada, USA
STRATÉGIE ÉTUDIÉE	Implantation transcutanée du dispositif PLATOO (EV3 Inc.) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Clopidogrel 75mg/j pendant 4 à 6 semaines (USA) ou à la discrétion des investigateurs (EU) - Aspirine 300-325 mg/j à vie
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Taux de survenue d'évènements indésirables (EI) considérés comme majeurs (AVC mineure ou majeure, décès d'origine cardiaque ou neurologique, infarctus du myocarde, nécessité de recourir à une chirurgie cardiaque liée à l'implantation du PLAATO) pendant le mois suivant l'implantation de PLATOO
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	- Absence d'EI majeur et de formation de thrombus mobile dans l'auricule gauche (AG) au cours des 6 mois suivant l'implantation ; - Succès de l'implantation : introduction et déploiement réussis du PLATOO dans l'AAG et absence d'EI majeur dans le 1 ^{er} mois ; - Succès de la procédure : introduction et déploiement réussis du PLATOO dans l'AAG et occlusion de l'AAG, contrôlée par angiographie immédiatement après implantation.
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Non renseigné
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Non applicable
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Analyse en intention de traiter (ITT)

RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	111 patients inclus
DURÉE DU SUIVI	Durée moyenne du suivi : 9,8 mois Durée de suivi cumulée : 90,7 patients-années
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITES DES GROUPES	- Age moyen des patients inclus : 71±9 ans - Hommes : 66 (59%) - Score CHADS₂ moyen : 2,5±1,3 - Diamètre moyen de l'auricule : 22±4 mm - Durée de la FA : - o <1 an pour 21 (19%) patients, - o de 1-3 ans pour 34 (31%), - o >3 ans pour 56 (50%) - Antécédents d'AIT/AVC : 42 (38%) patients - Durée moyenne de la procédure : 68±28 min - ETO réalisée : - o après l'intervention : 88 patients - o à 1 mois : 60 patients - o à 6 mois : 50 patients - Motifs détaillés de contre-indication aux anticoagulants des patients inclus non décrits
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE PRINCIPAL DE JUGEMENT	1 (0,9%) patient a présenté deux EI majeurs au cours des 30 jours suivant l'implantation (tamponnade ayant nécessité une chirurgie et décès d'origine neurologique).
RESULTATS INHERENTS AUX CRITERES SECONDAIRES DE JUGEMENT	- Absence d'EI majeur et/ou de thrombus flottant à dans l'AG à 6 mois : 95/97 (8%) patients ; - Succès de l'implantation : 108 (95,6%) patients (108/113 procédures pour 111 patients) ; - Succès de la procédure : 108 (97,3%) patients (3 échecs : 1 thrombus dans l'AG, 1 perforation de l'artère fémorale droite, 1 tamponnade cardiaque après la ponction transseptale) ; - Incidence annuelle des AVC ischémiques attendue vs mesurée : 6,3 <i>versus</i> 2,2 pour 100 patients-années (2 AVC pendant 90,7 années-patients)
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 7 EI majeurs (7,7 %PA) chez 5 patients ; - o 2 AVC - o 1 recours à la chirurgie cardiaque pour tamponnade - o 4 décès d'origine cardiaque ou neurologique - o Aucun d'entre eux n'a été considéré comme imputable au dispositif - 9 EI graves reliés à la procédure chez 7 patients ; - 3 AIT chez 2 patients ; - 5 épanchements péricardiques dont 2 traités par péricardiocentèse ; - 6 décès (aucun considéré comme lié au dispositif ou à l'intervention) ; - Fuites : - o de 1 à 3 mm en post-implantation : 14/108 (13%) - o >3 mm à 6 mois : 1/50 (2%) résolu à 12 mois sous aspirine et clopidogrel

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	PLATOO
RÉFÉRENCE	Block PC , Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Terstein P et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. JACC Cardiovascular Interventions. 2009;2(7):594–600.
MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	Série de cas, prospective, non consécutive, non comparative, multicentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Fin de la période d'inclusion : novembre 2003
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer le statut clinique à 5 ans des patients implantés avec le dispositif PLATOO
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	Patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, chronique (>3 mois) continue ou paroxystique, une contre-indication au traitement anticoagulant (selon le RCP incluant un antécédent de saignement sévère sous warfarine, un risque excessif de chute ou d'hémorragie, une incapacité à maintenir un INR stable défini par un INR >3,5 et/ou <1,5 sur au moins 2 mesures en 1 an), capable de subir une ETO et une chirurgie cardiaque (si nécessaire), avec un score CHADS ₂ ≥ 2 ou un facteur de risque échographique (échocardiographie de contraste spontanée modérée de l'AAG ou dense ou vitesse d'écoulement du sang ou ≤20cm/s dans l'AAG) .
CRITÈRES DE NON INCLUSION	Antécédents (ATCDT) d'hémorragie intracrânienne, ATDCT de fermeture chirurgicale de l'AAG, incapacité à supporter une ETO, thrombus dans l'AAG ou l'AG, plaque aortique complexe, sténose, régurgitation ou calcification mitrale, diamètre de l'oreillette gauche >6,5cm, IDM aigu ou angor instable, ATCDT d'intervention coronaire percutanée ou de pontage coronaire inférieur à 1 mois, AVC récent (<2 mois), pathologie carotidienne athéromateuse symptomatique, indication d'AVK autre que la FA, valve cardiaque prothétique, filtre cave, anomalie de septum inter-auriculaire, toute condition qui, du jugement des investigateurs, font du patient un mauvais candidat à cette intervention (varice œsophagiennes...), contre-indication à l'aspirine ou espérance de vie <2ans
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	10 centres (Etats-Unis et Canada)
STRATÉGIE ÉTUDIÉE	Implantation transcutanée du dispositif PLATOO (EV3 Inc.) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Clopidogrel 75mg/j pendant 4 à 6 semaines - Aspirine 300-325mg/j à vie
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Absence de survenue d'événement indésirable (EI) défini comme majeur (AVC, décès d'origine cardiaque ou neurologique, infarctus du myocarde, nécessité de recourir à une chirurgie cardiaque liée à l'implantation du PLAATO) <u>pendant le mois suivant l'implantation de PLATOO</u>
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	- Survenue d'EI définis comme majeurs pendant le séjour du patient ; - Absence de formation de thrombus mobile dans l'auricule gauche et d'EI majeur au cours des 6 mois suivants l'implantation ; - Succès de la mise en place du DM (libération et déploiement du dispositif) ; - Succès de la procédure (succès de mise en place et absence d'EI majeur pendant l'hospitalisation) ; - Succès de l'implantation (succès de mise en place et absence d'EI majeur dans le mois suivant l'hospitalisation) ; - Succès du traitement : succès de la procédure et fermeture complète de l'auricule contrôlée par ETO 1 mois après l'implantation.
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	ND
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Non applicable
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Analyse descriptive (pourcentages de survenue des événements)

RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	64 patients inclus dont 61 implantés
DURÉE DU SUIVI	Durée moyenne du suivi : 3,75 ans Durée de suivi cumulée : 239,9 patients- années
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITES DES GROUPES	- Age moyen = 73 [43-90] ans - Hommes : 39 (61%) - Score CHADS₂ moyen : 2,6 - Diamètre moyen de l'auricule = 22±4 mm - FA > 3 ans : 33 (51,6%) patients - Antécédent d'AIT/AVC : 22 (34%) patients - 56 (77%) patients avec une ETO réalisée après l'intervention, 22 (30%) patients à 1 mois et 17 (23%) à 6 mois - Principaux motifs de contre-indication aux AVK : risque de chute excessif, antécédent de saignement majeur sous warfarine, incapacité à maintenir un INR stable
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE PRINCIPAL DE JUGEMENT	Absence de survenue d'EI majeurs chez 63/64 patients (98,43%) pendant le 1 ^{er} mois post-intervention. Deux EI majeurs ont été rapportés chez un seul patient (chirurgie cardiovasculaire et décès) sur cette période.
RESULTATS INHERENTS AUX CRITERES SECONDAIRES DE JUGEMENT	- Absence de thrombus mobile dans l'AG ou d'EI majeur au cours des 6 mois suivants la procédure : 63 (98,4%) - Succès de la mise en place du DM, de la procédure et de l'implantation : 61/65 (93,8%) (3 patients non implantés, 1 patient a subi deux interventions) - Succès du traitement : 22/22 (100%) - Incidence annuelle des AVC ischémiques attendue vs mesurée : 6,6 vs 3,8 (9/239,9) pour 100 patients-années
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 263 EI graves - 18 EI majeurs (7,5%PA) : 7 décès, 5 AVC majeurs, 3 AVC mineurs, 1 tamponnade nécessitant une intervention chirurgicale, 1 hémorragie intracérébrale ayant conduit au décès, 1 infarctus du myocarde. - 1 AIT - 17 décès rapportés au cours des 5 ans de suivi : 8 décès considérés comme des EI majeurs et 9 comme des EI graves. Aucun décès n'a été considéré par le comité d'adjudication indépendant comme relié au dispositif ou à la procédure. - 6 sur 23 patients avec une dégradation du niveau de fuite durant le suivi mesuré par ETO (sans dégradation supérieure à une fuite de 3mm de diamètre)

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	PLATOO
RÉFÉRENCE	PARK JW , Leithauser B, Gerk U, Vransky M, Jung F. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. J Invasive Cardiol 2009; 21:446–50
MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	Registre, prospectif, consécutif, non comparatif, monocentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Non décrit
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Vérifier la réduction du risque d'AVC chez les patients 2 ans après l'implantation du PLAATO
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	Patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (permanente ou paroxystique), ayant développé une récurrence d'AVC ischémique malgré un traitement sous dicoumarol (AVK) bien conduit ou présentant une contre-indication au traitement anticoagulant oral
CRITÈRES D'EXCLUSION	Maladie cardiaque congénitale ou foramen ovale persistant, en particulier en association à un anévrisme du septum auriculaire
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	1 centre (Allemagne)
STRATÉGIES ÉTUDIÉES	Implantation transcutanée du dispositif PLATOO (EV3 Inc.) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Clopidogrel 75 mg/j pendant 6 mois - Aspirine 100mg/j à vie
CRITÈRES DE JUGEMENT PRINCIPAL	Non décrit
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	Non décrit
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Non applicable
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Non applicable
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Non décrit
RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	73 patients
DURÉE DU SUIVI	2 ans pour 71 patients
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITÉS DES GROUPES	- Age moyen : 72,7 ±9,7 ans - Hommes : 37 (51%) patients - FA permanente : 65 (89%) patients ; FA paroxystique : 8 (11%) - CHADS2 moyen : 2,5±1,4 - Antécédents d'AIT/AVC : 25 (34,2%) patients - Motifs de CI aux anticoagulants : - o 18 (25%) évènement thromboembolique sous anticoagulation bien conduite, - o 20 (27%) saignement gastro-intestinale majeure, - o 8 (11%) autre saignement majeur, - o 19 (26%) INR instable, - o 8 (11%) risque hémorragique augmenté sous anticoagulant - Diamètre de l'AAG : 20,1 ±5,4mm - Durée d'intervention : 57,7±18,4 min - ETO réalisée entre 3 et 6 mois : 51 patients
RÉSULTATS INHÉRENTS AUX CRITÈRES DE JUGEMENT	- 1 AVC mineur résolutif en 24 h sous héparine - Incidence annuelle des AVC ischémiques attendue vs mesurée : 5 vs 1,4 pour 100 patients-années

EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- Echs d'implantation : 2 - o 1 décès une heure après la procédure, lié à la migration du dispositif - o 1 instabilité du dispositif per-procédure ayant nécessité une chirurgie cardiaque chez un patient - o Thrombus dans l'AAG ayant nécessité le report de l'intervention et un traitement par HBPM : 6 patients - DM recapturé pour changement de taille : 9 patients - 1 AVC mineur résolu par 24 heures d'héparinothérapie chez un patient, - 1 épanchement péricardique - Décès : 11 (1 dû à une embolisation du DM, 6 décès hospitaliers et 4 décès déclarés comme naturels au domicile) - ETO disponible entre 3 et 6 mois pour 12 patients sur les 52 avec une fuite <10% de l'orifice de l'AAG
------------------------------------	---

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	PLATOO
RÉFÉRENCE	BAYARD YL , Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. EuroIntervention 2010; 6:220–6.
MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	Série de cas, prospective, non consécutive, non randomisée, multicentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Période d'inclusion : mars 2003 à Avril 2005
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif PLATOO dans la fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche.
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	Patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (continue ou paroxystique), de durée ≥ 3 mois, une contre-indication à la warfarine (contre-indication selon RCP, refus de traitement par warfarine, incapacité à maintenir un INR stable, embolie sous traitement par AVK bien conduit, situation de balance bénéfice/risque de la warfarine potentiellement défavorable) et un risque thromboembolique élevé ($\text{CHADS}_2 \geq 2$)
CRITÈRES D'EXCLUSION	Thrombus dans l'AG, plaque aortique complexe, sténose ou régurgitation aortique ou mitrale, diamètre de l'oreillette $>6,5\text{cm}$, IDM récent ou angor instable, AVC récent (>2 mois), pathologie carotidienne symptomatique
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	18 centres (Europe)
STRATÉGIES ÉTUDIÉES	Implantation transcutanée du dispositif PLATOO (EV3 Inc.) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Clopidogrel 75 g/j pendant 6 mois - Aspirine 300-325 mg/j à vie
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Fermeture complète de l'auricule contrôlée par ETO deux mois après l'implantation (fuite ≤ 3 mm de diamètre en flux doppler couleur) et taux de survenue d'AVC après 150 années-patients
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	- Incidence des événements indésirables (EI) considérés comme majeurs (décès d'origine cardiaque ou neurologique, AVC, IDM, tamponnade cardiaque ou chirurgie cardiaque liée à la procédure) et des EI durant l'hospitalisation initiale, et après 1, 2, 6, 12, 18 et 24 mois ; - Complications vasculaires majeures et incidence des événements emboliques systémiques non neurologiques ; - Succès technique : délivrance et déploiement réussie du PLAATO au niveau de l'AAG ; - Succès de la procédure : succès technique + absence d'EI majeur durant l'hospitalisation initiale ; - Succès de l'implantation : succès technique + absence d'EI majeur, de thrombus ou de détérioration de l'implant dans les 2 premiers mois ; - Succès du traitement : succès de l'implantation et occlusion de l'AAG confirmée à 2 mois
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Non décrit
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Non applicable
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Analyse en intention de traiter (ITT)

RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N=180
DURÉE DU SUIVI	129 patients-années (étude interrompue au cours du suivi en raison de difficultés financières) Moyenne de suivi : 9,6± 6,9 mois
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITES DES GROUPES	- Age : 70±9,7 ans - Hommes : 118 (66%) patients - CHADS₂ moyen : 3,1±0,8 - Durée de la FA : - o de 3 mois à 1 an pour 18 (10%) patients, - o de 1 à 3 ans pour 43 (24%) - o >3 ans pour 119 (66%) - Diamètre de l'orifice de l'AAG : 21±4 mm - Antécédents d'AVC : 106 (59%) - Motifs de contre-indication à la warfarine : - o contre-indication selon RCP : 39 (22%), - o refus de traitement par warfarine : 22(12%), - o incapacité à maintenir un INR stable : 27 (15%), - o embolie sous traitement par AVK bien conduit : 20 (11%), - o situation de balance bénéfique/risque de la warfarine potentiellement défavorable : 104 (58%) - Durée de l'intervention : 65±31 min - ETO réalisée à 2 mois : 140 (77%) patients
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE PRINCIPAL DE JUGEMENT	- Fermeture complète de l'auricule : 162 (90%) des 140 patients contrôlés par ETO au bout de 2 mois. - 3 AVC rapportés au cours de 129 patients-années de suivi, soit 2,3% par patients-années
RESULTATS INHERENTS AUX CRITERES SECONDAIRES DE JUGEMENT	- Changement de taille de DM durant la procédure : 35 (19,4%) patients - Succès technique : 162/180 (90%) patients; échecs : 8 liés à l'anatomie de l'AAG, 6 orifices de diamètre trop large, 2 accès à l'AAG impossible, 1 complication durant la ponction transseptale et 1 échec du test de stabilité avant relargage - Succès de la procédure : 154/180 (86%) patients - Succès de l'implantation : 153/180 (85%) patients - Succès du traitement à 2 mois mesuré par ETO : 126/140 (90%) patients - Fuites légères (≤ 3mm) à 2 mois : 10% des patients avec ETO réalisés - Incidence annuelle d'AVC ischémique attendue versus mesurée : 6,6 versus 2,3%PA (3/129).
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 16 EI majeurs (12,4%PA) pour 12 (6,6%) patients : - o 6 tamponnades cardiaques (2 nécessitant une chirurgie et 4 traitées par péricardiocentèse) - o 3 AVC - o 0 IDM - o 7 décès d'origine cardiaque - 0 (0%) embolie systémique - 5 (2,8%) épanchements péricardiques - 4 (2,2%) thrombus de la gaine de mis en place, sans séquelle - 1 thrombus au niveau du DM chez 1(0,6%) patient un mois post- implantation, traité par HPBM pendant 2 mois sans séquelle - 1 (0,6%) migration du DM liée à sa taille trop petite - 7 (3,8%) décès d'origine cardiaque dont 2 reliés à la procédure

► Dispositif WATCHMAN

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	WATCHMAN
RÉFÉRENCES	PROTECT-AF : - Holmes DR et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial, Lancet 2009; 374: 534–42 - Reddy V.Y. et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation, 2013; 127(6), pp.720–9. - WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) clinical study report, Boston Scientific Corporation, 6 mai 2013.
TYPE DE L'ÉTUDE	Etude prospective, randomisée, multicentrique, internationale, comparative, en ouvert
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusion des patients : février 2005 à juin 2008 (41 mois).
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer l'efficacité et la sécurité de WATCHMAN par rapport à un traitement par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA.
METHODE	
CRITÈRES DE SÉLECTION	- Critères d'inclusion principaux : âge ≥ 18 ans, fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente, non valvulaire, score CHADS₂ ≥ 1, éligibilité à un traitement par warfarine au long cours. - Critères de non-inclusion principaux : contre-indication à la warfarine, co-morbidité (autre que la FA) nécessitant un traitement par warfarine au long cours, valve cardiaque mécanique, foramen ovale perméable avec anévrisme du septum et shunt droit-gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche $<30\%$, thrombus intracardiaque, athérome aortique complexe avec plaque mobile de l'aorte descendante et/ou de l'arche aortique, sténose de la carotide symptomatique, contre-indication à l'aspirine, infection active, AVC ischémique ou AIT dans les 30 derniers jours, IDM dans les 90 dernier jours, score NYHA égale à 4, espérance de vie inférieure à 2 ans, procédure d'ablation ou cardioversion programmée dans les 30 jours, implant de réparation ou de fermeture du septum inter-auriculaire.
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	59 centres investigateurs (55 aux Etats-Unis et 4 en Europe)
PRODUITS ÉTUDIÉS	Période d'apprentissage demandée aux nouveaux centres par la FDA, à partir de janvier 2006, qui devaient réussir 3 implantations du DM avant de pouvoir randomiser des patients dans l'étude. - Groupe WATCHMAN ○ Traitement par warfarine (INR cible compris entre 2 et 3) post-implantation pendant au moins 45 jours pour faciliter l'endothélialisation du dispositif. ○ ETO pratiquée à 45 jours, 6 mois et 12 mois puis bi-annuellement. ○ Interruption de la warfarine après 45 jours si l'auricule gauche était complètement occlus ou si un flux résiduel de moins de 5 mm persistait en bordure du dispositif. ○ OU traitement par warfarine poursuivi jusqu'à ce que l'un de ces deux critères soit atteint. ○ Après l'arrêt de l'anticoagulation orale, traitement par l'association clopidogrel + aspirine pendant 6 mois, puis par aspirine seule au long cours. - Groupe Contrôle ○ Traitement par warfarine (INR cible 2-3) ○ Contrôle de l'INR réalisé à l'inclusion, tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les mois.
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	- Critère principal d'efficacité : critère composite associant la survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), de décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué, d'embolie systémique. - Critère principal de sécurité : taux d'évènements liés à la procédure (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure) et d'hémorragies majeures (hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale nécessitant une transfusion).

CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<table><tr><th>Groupe WATCHMAN</th><th>Groupe Contrôle</th></tr><tr><td>- succès technique - succès de la procédure - taux de complications majeures à 30 jours - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT</td><td>- INR en dehors de la cible thérapeutique - anticoagulation excessive (INR > 4) - survenue de complications hémorragiques - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT</td></tr></table>	Groupe WATCHMAN	Groupe Contrôle	- succès technique - succès de la procédure - taux de complications majeures à 30 jours - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT	- INR en dehors de la cible thérapeutique - anticoagulation excessive (INR > 4) - survenue de complications hémorragiques - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT																								
Groupe WATCHMAN	Groupe Contrôle																												
- succès technique - succès de la procédure - taux de complications majeures à 30 jours - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT	- INR en dehors de la cible thérapeutique - anticoagulation excessive (INR > 4) - survenue de complications hémorragiques - taux de complications individuelles - survenue d'un AIT																												
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Calcul basé sur : - une fréquence du critère principal d'efficacité de 6,15 pour 100 patients-années (PA) dans le groupe Contrôle traité par warfarine (extrapolé à partir de l'étude SPAF), - des analyses séquentielles planifiées à 600 PA et tous les 150 PA jusqu'à 1500 PA de suivi, - un risque $\beta= 80$ et $\alpha= 5\%$.																												
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Randomisation 2 :1 (2 WATCHMAN : 1 warfarine) générée par des méthodes électroniques																												
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	- Analyse du critère principal d'efficacité et de sécurité selon un modèle Bayésien de Poisson, stratifié selon le score CHADS₂, avec une distribution gamma conjuguée à priori non informative. - Echantillonnage à postériori utilisé pour calculer les probabilités et les IC_{95%} avec un critère de succès basé sur des probabilités à postériori de non infériorité et de supériorité respectivement supérieur à 97,5% et à 95%. - Aucun ajustement du risque α n'a été effectué sur les critères secondaires et dans les analyses post'hoc pour prendre en compte la multiplicité des comparaisons. Les analyses ont été réalisées sur la population de patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort (intention de traiter), sur la population de patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN et traité par warfarine à J0 ou à J45 (per protocole). Dans l'analyse en per protocole, la durée de suivi débutait après l'arrêt de la warfarine dans le groupe WATCHMAN et les événements indésirables précédant ces dates étaient censurés.																												
RESULTATS																													
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	707 patients randomisés : 463 dans le groupe WATCHMAN et 244 dans le groupe Contrôle traité par warfarine (25 centres ont implanté au moins 10 patients)																												
DURÉE DU SUIVI	- Suivi cumulé de 2 621 patients-années (PA) - Suivi moyen : de 44,6±22,3 mois pour le groupe WATCHMAN et de 44,3±19,0 mois pour le groupe Contrôle traité par warfarine. - Patients perdus de vue et ceux ayant retiré leur consentement en cours d'étude : 6,5% (30/463) des patients dans le groupe WATCHMAN et 23% (56/244) dans le groupe Contrôle.																												
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Groupes comparables en termes d'âge (72 ans en moyenne), de sexe ratio (70 % d'hommes), de score CHADS₂, et de type de FA. - FA paroxystique : 200 (43,2%) et 99 (40,6%) patients dans les groupes WATCHMAN et contrôle. - Score CHADS₂ : 2,2±1,1 (1,0-6,0) et 2,3±1,2 (1,0-6,0) respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe contrôle. - 156 (33,7%) et 66 (27%) des patients des groupes WATCHMAN et Contrôle avec un score CHASD₂ égale à 1. <table><tr><th colspan="4">Facteurs de risque du score CHADS₂</th></tr><tr><th></th><th>WATCHMAN</th><th>Contrôle</th><th>p</th></tr><tr><td>Insuffisance cardiaque chronique</td><td>124/463 (26,8%)</td><td>66/244 (27,0%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>415/463 (89,6%)</td><td>220/244 (90,2%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Age ≥ 75</td><td>190/463 (41,0%)</td><td>115/244 (47,1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Diabètes</td><td>113/463 (24,4%)</td><td>72/244 (29,5%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Antécédent AVC/AIT</td><td>82/463 (17,7%)</td><td>49/244 (20,1%)</td><td>NS</td></tr></table>	Facteurs de risque du score CHADS ₂					WATCHMAN	Contrôle	p	Insuffisance cardiaque chronique	124/463 (26,8%)	66/244 (27,0%)	NS	Hypertension	415/463 (89,6%)	220/244 (90,2%)	NS	Age ≥ 75	190/463 (41,0%)	115/244 (47,1%)	NS	Diabètes	113/463 (24,4%)	72/244 (29,5%)	NS	Antécédent AVC/AIT	82/463 (17,7%)	49/244 (20,1%)	NS
Facteurs de risque du score CHADS ₂																													
	WATCHMAN	Contrôle	p																										
Insuffisance cardiaque chronique	124/463 (26,8%)	66/244 (27,0%)	NS																										
Hypertension	415/463 (89,6%)	220/244 (90,2%)	NS																										
Age ≥ 75	190/463 (41,0%)	115/244 (47,1%)	NS																										
Diabètes	113/463 (24,4%)	72/244 (29,5%)	NS																										
Antécédent AVC/AIT	82/463 (17,7%)	49/244 (20,1%)	NS																										
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	L'analyse sur le critère principal d'efficacité dans la population en ITT montre une réduction relative de 40 % sur le critère principal d'efficacité dans le groupe WATCHMAN. La non-infériorité est montrée à chaque point de suivi (probabilité supérieure à la borne de non infériorité de 0,975) et la supériorité est atteinte à partir de 2 621 années-patients (probabilité supérieure à la borne de supériorité de 0,95).																												

</

	Le temps dans la zone thérapeutique cible pour l'INR était de 69,7% dans le groupe Contrôle. Le traitement par warfarine a dû être prolongé chez 30 (7,5%) ,14 (3,6%) et 10 (2,7%) patients à respectivement 45 jours, 6 mois et 1 an en raison de fuites résiduelles >5mm.																																																																																
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Fréquence des événements indésirables rapportés dans PROTECT-AF dans la population en ITT (2 621 années-patient de suivi) <table><tr><th></th><th colspan="2">Groupe WATCHMAN</th><th colspan="2">Groupe Contrôle</th></tr><tr><th></th><th>N</th><th>Fréquence</th><th>N</th><th>Fréquence</th></tr><tr><td>Hémorragie gastro-intestinale</td><td>14</td><td>3,0%</td><td>16</td><td>6,6%</td></tr><tr><td>Epanchement péricardique avec tamponnade</td><td>12</td><td>2,6%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Perforation cardiaque</td><td>7</td><td>1,5%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>AVC ischémique*</td><td>6</td><td>1,3%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Hémorragie intracrânienne</td><td>4</td><td>0,9%</td><td>1</td><td>0,4%</td></tr><tr><td>Migration du dispositif</td><td>3</td><td>0,6%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>AVC hémorragique</td><td>3</td><td>0,6%</td><td>9</td><td>3,7%</td></tr><tr><td>Autres évènements liés à la procédure/DM</td><td>3</td><td>0,6%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Epanchement péricardique sévère</td><td>3</td><td>0,6%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Hémorragie majeur nécessitant une transfusion</td><td>2</td><td>0,4%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Hématome</td><td>1</td><td>0,2%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Epistaxis</td><td>1</td><td>0,2%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Arythmie</td><td>1</td><td>0,2%</td><td>0</td><td>0,0%</td></tr><tr><td>Anémie nécessitant une transfusion</td><td>0</td><td>0,0%</td><td>1</td><td>0,4%</td></tr></table> * les AVC ischémiques ont également été rapportés dans l'évaluation du critère d'efficacité La fréquence de survenue des évènements indésirables a diminué au cours du suivi dans le groupe WATCHMAN alors qu'elle est restée relativement constante dans le groupe Contrôle. - 200 EI graves pour 191(41,2%) patients dont 74 EI graves reliés à la procédure ou au DM pour 72 (16%) patients ont été décrits dans le groupe WATCHMAN contre 92 EI graves pour 88 (36%) patients dans le groupe Contrôle. - 16(3,5%) thrombus diagnostiqués par ETO dont 2 associés à 1 AIT. Le taux de mortalité toutes causes après 4 ans de suivi est plus faible dans le groupe WATCHMAN que dans le groupe Contrôle : 3,2 (57/1774,2) décès pour 100 patients-années dans le groupe WATCHMAN <i>versus</i> 4,8 (44/919,5) décès pour 100 patients-années dans le groupe Contrôle. Le Hazard Ratio est en faveur du groupe WATCHMAN : HR = 0,66, IC 95% [0,45 ; 0,98], p = 0,0379.		Groupe WATCHMAN		Groupe Contrôle			N	Fréquence	N	Fréquence	Hémorragie gastro-intestinale	14	3,0%	16	6,6%	Epanchement péricardique avec tamponnade	12	2,6%	0	0,0%	Perforation cardiaque	7	1,5%	0	0,0%	AVC ischémique*	6	1,3%	0	0,0%	Hémorragie intracrânienne	4	0,9%	1	0,4%	Migration du dispositif	3	0,6%	0	0,0%	AVC hémorragique	3	0,6%	9	3,7%	Autres évènements liés à la procédure/DM	3	0,6%	0	0,0%	Epanchement péricardique sévère	3	0,6%	0	0,0%	Hémorragie majeur nécessitant une transfusion	2	0,4%	0	0,0%	Hématome	1	0,2%	0	0,0%	Epistaxis	1	0,2%	0	0,0%	Arythmie	1	0,2%	0	0,0%	Anémie nécessitant une transfusion	0	0,0%	1	0,4%
		Groupe WATCHMAN		Groupe Contrôle																																																																													
		N	Fréquence	N	Fréquence																																																																												
	Hémorragie gastro-intestinale	14	3,0%	16	6,6%																																																																												
	Epanchement péricardique avec tamponnade	12	2,6%	0	0,0%																																																																												
	Perforation cardiaque	7	1,5%	0	0,0%																																																																												
	AVC ischémique*	6	1,3%	0	0,0%																																																																												
	Hémorragie intracrânienne	4	0,9%	1	0,4%																																																																												
	Migration du dispositif	3	0,6%	0	0,0%																																																																												
	AVC hémorragique	3	0,6%	9	3,7%																																																																												
	Autres évènements liés à la procédure/DM	3	0,6%	0	0,0%																																																																												
	Epanchement péricardique sévère	3	0,6%	0	0,0%																																																																												
	Hémorragie majeur nécessitant une transfusion	2	0,4%	0	0,0%																																																																												
	Hématome	1	0,2%	0	0,0%																																																																												
	Epistaxis	1	0,2%	0	0,0%																																																																												
	Arythmie	1	0,2%	0	0,0%																																																																												
	Anémie nécessitant une transfusion	0	0,0%	1	0,4%																																																																												

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	WATCHMAN
RÉFÉRENCE	Registre CAP Reddy VY et al, Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry, Circulation. 2011;123:417-424
TYPE DE L'ÉTUDE	Registre prospectif, non comparatif, multicentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Mise en place à la clôture de l'étude PROTECT-AF Inclusion des patients : août 2008 - avril 2010
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Recueillir les données relatives à la sécurité de la procédure d'implantation du dispositif WATCHMAN
METHODE	
CRITÈRES DE SÉLECTION	Critères d'inclusion et de non-inclusion identiques à ceux de l'étude PROTECT-AF. Critères d'inclusion principaux : âge ≥ 18 ans, fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente, non valvulaire, score CHADS₂ ≥ 1 , éligibilité à un traitement par warfarine. Critères de non-inclusion principaux : contre-indication à la warfarine, comorbidité (autre que la FA) nécessitant un traitement par warfarine, valve cardiaque mécanique, foramen ovale perméable avec anévrisme du septum et shunt droit-gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$, thrombus dans l'auricule gauche, athérome aortique mobile, sténose de la carotide symptomatique, contre-indication à l'aspirine, infection active, AVC ischémique ou AIT dans les 30 derniers jours.
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	26 centres américains ayant tous préalablement participé à l'étude PROTECT-AF.
PRODUITS ÉTUDIÉS	WATCHMAN dans la fermeture de l'auricule gauche, par voie veineuse transcutanée et cathétérisme transseptal. La procédure d'implantation, les modalités de suivi et de traitement sont identiques à celles de l'étude PROTECT-AF.
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Critère composite principal de sécurité : Taux d'événements liés à la procédure (comme les migrations du matériel nécessitant son retrait, épanchements péricardiques nécessitant un drainage, AVC per procédure) et d'hémorragies majeures (comme les hémorragies intracrâniennes, hémorragies gastro-intestinales nécessitant une transfusion).
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Non déterminé
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Non applicable
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Comparaison avec les patients inclus dans l'étude PROTECT-AF : régression logistique pour analyser les différences de fréquence des événements Courbes de survie : méthode de Kaplan-Meier
RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	460 patients inclus dans le registre CAP (542 inclus dans l'étude PROTECT-AF dans cette analyse intermédiaire)
DURÉE DU SUIVI	Suivi médian : 0,4 ans (contre 2,5 ans pour les chiffres rapportés sur PROTECT-AF dans cette publication avec un suivi cumulé de 1500PA)
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Age des patients : 74 ± 8 ans (contre 72 ± 9 dans PROTECT-AF ; $p < 0,001$) - Score CHADS ₂ : $2,4 \pm 1,2$ dans le registre CAP (contre $2,2 \pm 1,2$ dans PROTECT-AF ; $p < 0,001$) Les patients du registre CAP et de l'étude PROTECT-AF différaient significativement en termes d'âge et de score CHADS ₂ . Deux sous-groupes de patients de PROTECT-AF ont également été constitués :

<

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	WATCHMAN
RÉFÉRENCE	PREVAIL Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin therapy Rapport d'étude clinique : analyse intermédiaire Boston Scientific Corporation, Ingham L, 9 mai 2013
TYPE DE L'ÉTUDE	Etude prospective, randomisée, multicentrique, internationale, comparative en ouvert
DATE ET DUREE DE L'ETUDE	Inclusion des patients : novembre 2010 - juin 2012
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Confirmer les résultats de l'étude PROTECT-AF en termes d'efficacité et de sécurité du dispositif WATCHMAN par rapport à un traitement par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA non valvulaire.
METHODE	
CRITÈRES DE SÉLECTION	Critères d'inclusion principaux : - âge $\geq$ 18 ans, - fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente, non valvulaire, - score CHADS₂ $\geq$ 2, - éligibilité à un traitement par warfarine au long cours. Critères d'exclusion principaux : - contre-indication à la warfarine ou impossibilité de tolérer un traitement par warfarine au long cours ; - co-morbidité (autre que la FA) nécessitant un traitement par warfarine au long cours, - Antécédent de thrombose avant 40 ans, d'évènement thromboembolique (VTE) idiopathique ou récurrent, de thrombose de localisation inhabituelle, histoire familiale d'évènement veineux thrombo-embolique ou d'état héréditaire prothrombotique, récurrence ou extension de thrombose sous traitement anticoagulant bien conduit ; - indication d'un traitement par clopidogrel ou prise de clopidogrel dans les 7 derniers jours, - contre-indication ou allergie à l'aspirine ; - AVC ischémique ou AIT dans les 90 derniers jours ; - valve cardiaque mécanique, score NYHA=4, sténose de la carotide symptomatique, foramen ovale perméable avec anévrisme du septum et shunt droit-gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche $<30\%$, thrombus dans l'auricule gauche, athérome aortique mobile, infection active, infarctus du myocarde dans les 90 derniers jours, sténose mitrale significative ; - espérance de vie inférieure à 2 ans. ...
CADRE ET LIEU DE L'ETUDE	41 centres investigateurs actifs aux Etats Unis Protocole approuvé par la FDA et conduit selon une procédure d'Investigational Device Exemption (IDE)

PRODUITS ÉTUDIÉS	Les sites sans expérience de l'implantation du WATCHMAN devaient inclure leur 2 premiers patients dans une cohorte d' « apprentissage » et les centres avec une expérience du dispositif avaient libre choix d'inclure leur 1^{er} patient dans cette cohorte ou non (jusqu'à un maximum de 75 patients pour l'ensemble de l'étude). - Groupe WATCHMAN ○ Traitement par warfarine (INR cible compris entre 2 et 3) et aspirine 81mg/j post-implantation pendant au moins 45 jours pour faciliter l'endothélialisation du dispositif. ○ ETO pratiquée à 45 jours, 6 mois et 12 mois puis bi-annuellement. ○ Interruption de la warfarine après 45 jours si l'auricule gauche était complètement occlus ou si un flux résiduel de moins de 5 mm persistait en bordure du dispositif. OU traitement par warfarine poursuivi jusqu'à ce que l'un de ces deux critères soit atteint. ○ Après l'arrêt de l'anticoagulation orale, traitement par l'association clopidogrel + aspirine 325mg/j pendant 6 mois, puis par aspirine 325mg/j seule au long cours. - Groupe Contrôle ○ Traitement par warfarine (INR cible 2-3) ○ Contrôle de l'INR au moins tous les 28 jours.
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	- Taux de survenue à 18 mois du critère composite incluant accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), décès d'origine cardiovasculaire ou inexplicable et embolie systémique - Taux de survenue à 18 mois du critère composite incluant accident vasculaire cérébral ischémique et embolie systémique après le 7^{ème} jour post-randomisation - Pourcentage de patients présentant un des événements suivants entre la randomisation et les 7 jours suivant la procédure ou le jour de sortie d'hospitalisation (si ultérieure) : décès toute cause, AVC ischémique, embolie systémique, chirurgie cardiaque ouverte liée à la procédure ou au DM, intervention endovasculaire majeure (comme une réparation de pseudoanévrisme ; de fistule AV, ou autre intervention endovasculaire majeure). Le drainage percutané d'effusion péricardique, l'injection de thrombine pour pseudo-anévrisme fémorale et les traitements non chirurgicaux des complications au niveau des sites d'accès étaient exclus de ce critère.
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	ND
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Calcul non détaillé par méthode Bayésienne adaptative incluant les résultats de l'étude PROTECT-AF, avec un nombre de patients à inclure compris entre 300 et 400. 407 patients inclus en raison des violations du protocole au niveau d'un centre 20% de randomisation issus de nouveaux sites et 25% de randomisation par de nouveaux planteurs
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Randomisation 2 : 1 (2 WATCHMAN : 1 warfarine) générée par des méthodes électroniques
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	- Analyse en non infériorité par méthode Bayésienne adaptative incluant les résultats de l'étude PROTECT-AF, pour les deux premiers critères principaux de jugement : - 1^{er} critère de jugement principal : non infériorité du groupe WATCHMAN pour une borne supérieure de l'IC bilatéral à 95% du risque relatif à 18 mois inférieur à 1,75, - 2^{ème} critère de jugement principal : non infériorité du groupe WATCHMAN pour une borne supérieure de l'IC bilatéral à 95% du risque relatif à 18 mois inférieur à 2 ou une borne supérieure de l'IC bilatéral à 95% de la différence de risque à 18 mois inférieur à 0,0275, - Analyse de sécurité/futilité pour le 3^{ème} critère principal de jugement Succès si la borne inférieure de l'IC unilatéral à 95 % du nombre de sujets avec le critère est inférieure au seuil fixé de 2,67% - <u>Analyse en intention de traiter (ITT)</u> : analyse tous les patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort - <u>Analyse en per protocole 1 (PP1)</u> : analyse tous les patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN et tous les patients randomisés dans le groupe Contrôle et traités par warfarine. La durée de suivi débute le jour de l'arrêt de la warfarine. Les événements indésirables avant l'arrêt de la warfarine sont censurés. - <u>Analyse en per protocole 2 (PP2)</u> : analyse tous les patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par clopidogrel dans le groupe

	WATCHMAN et tous les patients randomisées dans le groupe Contrôle et traités par warfarine. La durée de suivi débute le jour de l'arrêt du clopidogrel. Les évènements indésirables avant l'arrêt du clopidogrel sont censurés.																								
RESULTATS																									
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	407 patients randomisés, 269 dans le groupe WATCHMAN et 138 dans le groupe contrôle (15 des 41 centres ont implantés au moins 10 patients)																								
DURÉE DU SUIVI	- Suivi minimum de 6 mois pour cette analyse intermédiaire pour une durée théorique de 5 ans de suivi prévu au protocole. - Durée de suivi moyenne : 11,8 ± 5,8 mois - 72 et 39 patients des groupes WATCHMAN et Contrôle ont eu une visite de suivi à 18 mois, soit seulement 27% du total des patients randomisés.																								
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge (74,0 et 74,9 ans en moyenne), de sexe ratio (68,4% et 68,5% d'hommes), de score CHADS₂, de score CHA₂DS₂-vasc et de type de FA respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle. Le score CHADS₂ était égal à 2,6 ±1,0 dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle. Respectivement 131/269 (48,7%) et 71/138 (51,4%) patients dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle étaient en FA paroxystique. Le score CHA₂DS₂-vasc était égal respectivement à 3,8 ±1,2 et 3,9 ±1,2 dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe Contrôle. Facteurs de risque du score CHADS₂ <table><tr><th></th><th>WATCHMAN</th><th>Contrôle</th><th>p</th></tr><tr><td>Insuffisance cardiaque chronique</td><td>63/269 (23,4%)</td><td>32/138 (23,2%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>23/269 (8,5%)</td><td>134/138 (97,1%)</td><td>0,003</td></tr><tr><td>Age ≥ 75</td><td>140/269 (52,0%)</td><td>78/138 (56,5%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Diabètes</td><td>91/269 (33,8%)</td><td>41/138 (29,7%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Antécédent AVC/AIT</td><td>74/269 (27,5%)</td><td>39/138 (28,3%)</td><td>NS</td></tr></table>		WATCHMAN	Contrôle	p	Insuffisance cardiaque chronique	63/269 (23,4%)	32/138 (23,2%)	NS	Hypertension	23/269 (8,5%)	134/138 (97,1%)	0,003	Age ≥ 75	140/269 (52,0%)	78/138 (56,5%)	NS	Diabètes	91/269 (33,8%)	41/138 (29,7%)	NS	Antécédent AVC/AIT	74/269 (27,5%)	39/138 (28,3%)	NS
	WATCHMAN	Contrôle	p																						
Insuffisance cardiaque chronique	63/269 (23,4%)	32/138 (23,2%)	NS																						
Hypertension	23/269 (8,5%)	134/138 (97,1%)	0,003																						
Age ≥ 75	140/269 (52,0%)	78/138 (56,5%)	NS																						
Diabètes	91/269 (33,8%)	41/138 (29,7%)	NS																						
Antécédent AVC/AIT	74/269 (27,5%)	39/138 (28,3%)	NS																						

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	WATCHMAN
RÉFÉRENCE	ASAP (ASA Plavix Feasibility Study) Reddy VY , Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J et al. Left Atrial Appendage Closure with the WATCHMAN device in Patients with a Contra-indication for Oral Anticoagulation : ASA Plavix Feasibility Study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology (ASAP Study), J Am Coll Cardiol 2013;61:2551–6
TYPE DE L'ÉTUDE	Etude prospective, non comparative, multicentrique, européenne, en ouvert
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusions des patients : janvier 2009 - novembre 2011
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la fermeture de l'appendice auriculaire gauche avec le dispositif WATCHMAN chez des patients en FA non valvulaire et considérés comme inéligibles à un traitement par warfarine.
METHODE	
CRITÈRES DE SÉLECTION	<u>Critères d'inclusion principaux :</u> - Patients d'âge ≥ 18 ans ; - Fibrillation auriculaire non valvulaire (paroxystique, persistante ou permanente) - Score CHADS₂ ≥ 1 ; - Contre-indication à la warfarine liée à une des situations suivantes : - o antécédents d'hémorragie ou de trouble de la coagulation, - o antécédents de tendance hémorragique associée un ulcère peptique actif ou à des saignements avérés en rapport avec le tractus gastro-intestinal, génito-urinaire, respiratoire, une hémorragie cérébro-vasculaire, un anévrisme cérébral, une dissection aortique, une péricardite ou un épanchement péricardique ou une endocardite bactérienne - o patients séniles ou à fort risque de chute vivant seuls, - o autre raison documentée (incluant l'hypersensibilité connue à la warfarine) - Éligibilité à 6 mois de traitement par clopidogrel ou ticlopidine ou héparinothérapie ; - Éligibilité à un traitement par aspirine à vie. <u>Critères d'exclusion principaux :</u> - Insuffisance cardiaque de niveau IV selon la classification NYHA ; - Survenue d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois ; - FEVG < 30% en échocardiographie transthoracique ; - Présence d'une communication inter-auriculaire, d'une réparation ou d'une prothèse de fermeture de CIA ; - Épanchement péricardique pré-existant de plus 3 mm ; - Episode unique et isolé de fibrillation auriculaire ; - Chirurgie, cardiaque ou non-cardiaque, prévue ou réalisée au cours des 30 jours suivant ou précédant l'implantation de WATCHMAN ; - Remplacement valvulaire ; - Auricule gauche préalablement oblitéré ; - Transplantation cardiaque préalable ; - Maladie carotidienne préexistante ; - Survenue d'un événement thromboembolique au cours des 30 jours précédant l'implantation (AVC ischémique, AIT ou embolie systémique ou artérielle) ; - Sténose de la carotide ou plaque $\geq 50\%$; - Présence de thrombus intracardiaque à l'ETO ; - Plaque d'athérome complexe avec plaque mobile au niveau de l'aorte ou de l'arche aortique ; - Sténose mitrale significative ...
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	4 centres européens (Prague, Leipzig, Regensburg et Frankfurt)
PRODUITS ÉTUDIÉS	Implantation transcutanée du WATCHMAN (BOSTON SCIENTIFIC) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - association aspirine et clopidogrel (ou ticlopidine) pendant 6 mois, - puis aspirine à faible dose à vie

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<u>Critère principal d'efficacité</u> : critère composite associant la survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), de décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué et d'embolie systémique.												
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	Caractéristiques de l'implantation : succès ou échec de l'implantation, événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif												
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	La taille de l'échantillon de 150 patients a été établie sur la base de la faisabilité du recrutement selon le promoteur et non par une méthode statistique.												
MÉTHODE DE RANDOMISATION	NA												
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Analyse descriptive des taux de succès et de complications de la procédure.												
RESULTATS													
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N = 150 patients. Perdus de vue et patients ayant retiré leur consentement en cours d'étude : 4 /150 (2,6%)												
DURÉE DU SUIVI	Durée de suivi = 14,4 ± 8,6 mois (0 - 27 mois) Durée de suivi cumulée = 176,9 PA												
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Age moyen = 72,5 ± 7,4 ans - Hommes : 96 (64%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Facteurs de risque d'AVC</th><th>N (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insuffisance cardiaque congestive</td><td>43 (28,7%)</td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>142 (94,7%)</td></tr> <tr> <td>Age ≥ 75 ans</td><td>64 (42,7%)</td></tr> <tr> <td>Diabètes</td><td>48 (32,0%)</td></tr> <tr> <td>ATCDT d'AIT/, AVC</td><td>61 (40,7%)</td></tr> </tbody> </table> - Score CHADS₂ moyen = 2,8 ± 1,2 - Score CHA₂DS₂-VASc moyen = 4,4 ± 1,7 - 95% des patients avaient un score CHA₂DS₂-VASc ≥2. - Motifs de contre-indication à la warfarine : ○ antécédents de saignements sévères / hémorragies : 140/150 (93%) ○ antécédents de troubles de la coagulation : 11/150 (7,3%) ○ patients séniles vivant seuls : 6/150 (4,0 %), ○ autres : 8/150 (5,3 %)	Facteurs de risque d'AVC	N (%)	Insuffisance cardiaque congestive	43 (28,7%)	Hypertension	142 (94,7%)	Age ≥ 75 ans	64 (42,7%)	Diabètes	48 (32,0%)	ATCDT d'AIT/, AVC	61 (40,7%)
Facteurs de risque d'AVC	N (%)												
Insuffisance cardiaque congestive	43 (28,7%)												
Hypertension	142 (94,7%)												
Age ≥ 75 ans	64 (42,7%)												
Diabètes	48 (32,0%)												
ATCDT d'AIT/, AVC	61 (40,7%)												
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<u>Résultats sur le critère principal d'efficacité :</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Nb d'évènements indésirable / Suivi en patients-années (PA) (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère principal d'efficacité</td><td>8/175,0 (4,6 %PA)</td></tr> <tr> <td>Décès d'origine cardiovasculaire</td><td>3/180,0 (1,6 %PA)</td></tr> <tr> <td>Total AVC :</td><td>4/176,0 (2,3 %PA)</td></tr> <tr> <td>- AVC ischémique</td><td>3/176,9 (1,7 %PA)</td></tr> <tr> <td>- AVC hémorragique</td><td>1/179,1 (0,6 %PA)</td></tr> </tbody> </table> PA : durée de suivi en patients-années Fréquence d'AVC ischémique attendu sans traitement antithrombotique préventif, avec un score CHADS₂ égal à 2,8 = 7,3 %PA.		Nb d'évènements indésirable / Suivi en patients-années (PA) (%)	Critère principal d'efficacité	8/175,0 (4,6 %PA)	Décès d'origine cardiovasculaire	3/180,0 (1,6 %PA)	Total AVC :	4/176,0 (2,3 %PA)	- AVC ischémique	3/176,9 (1,7 %PA)	- AVC hémorragique	1/179,1 (0,6 %PA)
	Nb d'évènements indésirable / Suivi en patients-années (PA) (%)												
Critère principal d'efficacité	8/175,0 (4,6 %PA)												
Décès d'origine cardiovasculaire	3/180,0 (1,6 %PA)												
Total AVC :	4/176,0 (2,3 %PA)												
- AVC ischémique	3/176,9 (1,7 %PA)												
- AVC hémorragique	1/179,1 (0,6 %PA)												

RESULTATS INHERENTS AU(X) CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<table><tr><th>Caractéristiques de l'implantation (N= 150)</th><th>Moyenne ± écart- type</th></tr><tr><td>Durée de la procédure, minutes</td><td>51,5 ± 27,7</td></tr><tr><td>Succès d'implantation</td><td>142 (94,7 %)</td></tr><tr><td>Echecs d'implantation :</td><td>8 (5,3 %)</td></tr><tr><td>- Motifs lié à l'anatomie du patient</td><td>7</td></tr><tr><td>- Procédure interrompue (épanchement péricardique)</td><td>1</td></tr></table>	Caractéristiques de l'implantation (N= 150)	Moyenne ± écart- type	Durée de la procédure, minutes	51,5 ± 27,7	Succès d'implantation	142 (94,7 %)	Echecs d'implantation :	8 (5,3 %)	- Motifs lié à l'anatomie du patient	7	- Procédure interrompue (épanchement péricardique)	1				
	Caractéristiques de l'implantation (N= 150)	Moyenne ± écart- type															
	Durée de la procédure, minutes	51,5 ± 27,7															
	Succès d'implantation	142 (94,7 %)															
	Echecs d'implantation :	8 (5,3 %)															
	- Motifs lié à l'anatomie du patient	7															
	- Procédure interrompue (épanchement péricardique)	1															
	<table><tr><th>Événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif</th><th>Nb d'évènements (%)</th></tr><tr><td>Epanchements péricardiques sans tamponnade</td><td>3 (2,0 %)</td></tr><tr><td>Epanchements péricardiques avec tamponnade, ayant requis un drainage percutané</td><td>2 (1,3 %)</td></tr><tr><td>Hématomes/Saignements au point de ponction fémorale</td><td>2 (1,3 %)</td></tr><tr><td>Migrations de la prothèse</td><td>2 (1,3 %)</td></tr><tr><td>Formation de thrombus sur la prothèse</td><td>1 (0,7)</td></tr><tr><td>Pseudo-anévrisme fémoral</td><td>1 (0,7 %)</td></tr><tr><td>Autres</td><td>3 (2,0 %)</td></tr></table>	Événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif	Nb d'évènements (%)	Epanchements péricardiques sans tamponnade	3 (2,0 %)	Epanchements péricardiques avec tamponnade, ayant requis un drainage percutané	2 (1,3 %)	Hématomes/Saignements au point de ponction fémorale	2 (1,3 %)	Migrations de la prothèse	2 (1,3 %)	Formation de thrombus sur la prothèse	1 (0,7)	Pseudo-anévrisme fémoral	1 (0,7 %)	Autres	3 (2,0 %)
	Événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif	Nb d'évènements (%)															
	Epanchements péricardiques sans tamponnade	3 (2,0 %)															
Epanchements péricardiques avec tamponnade, ayant requis un drainage percutané	2 (1,3 %)																
Hématomes/Saignements au point de ponction fémorale	2 (1,3 %)																
Migrations de la prothèse	2 (1,3 %)																
Formation de thrombus sur la prothèse	1 (0,7)																
Pseudo-anévrisme fémoral	1 (0,7 %)																
Autres	3 (2,0 %)																
- 6 thrombus du DM (1 classée comme grave et 5 non grave)																	
- 1 thrombus au niveau de la prothèse associé à un AVC ischémique.																	
- 9 décès																	
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Décrits dans les résultats inhérents aux critères secondaires de jugement																

► **Dispositif AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP)**

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	AMPLATZER CARDIAC PLUG
RÉFÉRENCE	AMPLATZER CARDIAC PLUG POST MARKET REGISTRY STUDY: interim progress report AGA medical corporation 31/07/12
TYPE DE L'ÉTUDE	Registre post commercialisation, prospectif, multicentrique, non randomisé en ouvert (réalisé à la demande du MHRA)
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusion complétée en septembre 2011
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer les performances du dispositif ACP dans le FAAG chez des patients en FA non valvulaire et analyser les événements indésirables
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	FA non valvulaire, paroxysmale, persistante ou permanente
CRITÈRES D'EXCLUSION	- Antécédent de chirurgie ou d'implant au niveau du septum atrial ou pour réparation de FOP ; - Antécédent d'AVC et de FOP non réparé ; - Sténose aortique ou mitrale modérée ou sévère ou régurgitation ; - Valve prothétique mitrale ou aortique ; - Score NYHA =4 ; - Ablation de FA programmée sous 30 jours ; - Plaque d'athérome complexe avec thrombus mobile, de l'aorte descendante ou de la crosse aortique ; - Epanchement péricardique ; - Thrombus intracardiaque ; - Pathologie carotidienne nécessitant une revascularisation ou un traitement médical ; - ATCDT d'IDM aigu ou récent (<6 mois) ou angor instable
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	27 centres ouverts dont 15 centres actifs (en Europe, hors France)
PRODUITS ÉTUDIÉS	Implantation transcutanée du dispositif ACP (SAINT JUDE MEDICAL) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Anticoagulant avec INR cible entre 2 et 3 ; - OU antiagrégants plaquettaires : clopidogrel pendant 1 mois et aspirine pendant 6 mois) (Durée de traitement par anticoagulant ou anti-agrégant(s) plaquettaire(s) à la discrétion des investigateurs)
CRITÈRES DE JUGEMENT	- Événements indésirables (EI) : - o saignements significatifs - o endocardites - o migration du DM - o embolisation du DM - o AVC - o AIT - o embolie systémique - o décès d'origine cardiovasculaire ou inexplicée - Fermeture : absence de fuite ou fuite ≤ 3 mm dans l'AAG durant la procédure et à 6 mois mesurée par ETO - Succès technique : mise en place et déploiement du dispositif ACP (succès mesuré par rapport au nombre de patients pour lesquels un DM a été introduit dans le corps) - Succès de la procédure : implantation d'ACP sans EI durant l'hospitalisation initiale
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Minimum de 200 patients dans au moins 20 centres (avec un minimum de 3-5 implantations par centre)

MÉTHODE DE RANDOMISATION	NA
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	Analyse en intention de traiter
RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N=204
DURÉE DU SUIVI	- Visite de suivi à 1 mois complétée : 191 (93%) - Visite de suivi à 6 mois complétée : 183 (90%)
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Age : 74,2±9,0 ans - Hommes : 124 (60,8%) patients - Score CHADS₂ : 2,60±1,3 - FA paroxystique : 63 (30,9%), patients, FA persistante : 23 (11,3%), permanente : 118 (57,8%),
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT	- Succès technique (déploiement et largage du DM réussie) : 197/204 (96,6%) - Succès de la fermeture (fuite ≤3mm) : - o Procédure 195/196 (99,5%) - o Pré-sortie : 187/188 (99,5%) - o A 1 mois : 178/180 (98,9%) - o A 6 mois : 172/174 (98,9%) - Succès de la procédure (implantation réussie et absence de d'EIG pendant l'hospitalisation) : 186/197 (94,4%)
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 63 EIG dont 11 EIG durant l'hospitalisation initiale - 27 (13,2%) EI graves considérés comme probablement ou possiblement reliés - Incidence des AVC ischémiques attendue versus mesurée : 5.6% versus 1.98% (2/101) - 2 (1,0%) AVC ischémiques ; - 1 (0,5%) épanchement péricardique ; - 2 (1,0%) tamponnades ; - 1 (0,5%) perforation cardiaque sans recours à la chirurgie ; - 1 (0,5%) thrombus cardiaque ; - 2 (1,0%) thrombus ; - 5 (2,5%) thrombus du DM ; - 4 (1,9%) migrations du DM au niveau de : - o l'aorte ascendante : 1 patient - o du ventricule gauche : 2 patients - o de la valve mitrale : 1 patient) et avaient nécessité la mise œuvre : - o d'une procédure de cathétérisme : 1 patient - o de cathétérisme suivi d'une chirurgie : 2 patients - o ou de chirurgie directement : 1 patient et avaient conduit à 2 décès. - 2 (1,0%) saignements ; - 9 décès (1 classé comme probablement lié à un épanchement péricardique et 2 classés comme probablement liés à la migration du DM).

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	AMPLATZER CARDIAC PLUG
RÉFÉRENCE	URENA M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, Horlick E, Osten M, Chan A, Marquis JF, Champagne J, Ibrahim R. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 9;62(2):96-102
TYPE DE L'ÉTUDE	Série de cas, prospective, consécutive, non comparative, multicentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	ND
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer les résultats associés à l'implantation du dispositif ACP chez des patients en FA non valvulaire et avec une contre-indication absolue à un traitement anticoagulant
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	Patients en FA non valvulaire, avec une contre-indication absolue aux anticoagulants et avec un score CHADS ₂ ≥1 ou un score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2
CRITÈRE D'EXCLUSION	ND
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	7 centres (Canada)
PRODUITS ÉTUDIÉS	Implantation transcutanée du dispositif ACP (SAINT JUDE MEDICAL) + traitement anti-thrombotique post-intervention : - Clopidogrel 75 mg/j+ aspirine 80-325 mg/j OU aspirine OU clopidogrel seul pendant 30 à 180 j (à la discrétion de l'investigateur) - Suivi par une monothérapie antiplaquettaire seule
CRITÈRE(S) DE JUGEMENT	- Succès de la procédure : succès de l'implantation dans l'AAG et absence de fuite résiduelle sévère (péri ou intra-DM >3 mm) - Évènement indésirable majeur : selon les critères de la Valve Academic Research Consortium incluant décès cardiovasculaire, migration du DM, AVC, embolie systémique, IDM, tamponnade cardiaque, saignement majeur et le recours à la chirurgie cardiovasculaire.
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	ND
MÉTHODE DE RANDOMISATION	NA
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	- Comparaison de catégories de variables par test du Chi ² ou test exact de Fisher et des variables numériques par test de Student ou de Wilcoxon - Comparaison des taux d'évènements emboliques et hémorragiques par test binomiale

RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N=52
DURÉE DU SUIVI	Suivi moyen : 20±5 mois (>1 an pour tous les patients)
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Age : 74±8 ans - FA chronique : 25 (48,1%) patients et FA paroxystique : 27 (51,9%) - Score CHADS₂ : 3 (2-4) - Score CHA₂DS₂-vasc : 5 (4-6) - Homme : 30 (56%) patients - Antécédent d'AVC : 29 (55,8%) patients - Antécédent AIT : 3 (5,8%) patients - Score HAS-BLED : 4 Motifs de CI aux anticoagulants : - Saignements : - o Hémorragies intracrâniennes : 18 (34,6%) - o Saignements gastro-intestinaux : 12 (23,1%) - o Hématome spontanés des muscles abdominaux : 7 (13,5%) - o ORL : 4 (7,7%) - o Respiratoires : 3 (5,8%) - o Ophtalmologiques : 1 (1,9%) - o Hématurie sévère récurrente : 1 (1,9%) - o Hémarthrose récurrente : 1 (1,9%) - Instabilité de l'INR : 2 (3,8%) - Risque de chute élevé : 1 (1,9%) - Anémie sévère : 1 (1,9%) - Hypersensibilité à la warfarine : 1 (1,9%) Traitement antithrombotique en post-intervention : - Aspirine seul : 32 (61,5%) patients - Clopidogrel seul : 6 (11,5%) patients - Aspirine + clopidogrel : 9 (17,3%) patients - Aucun : 5 (9,6%) 37 patients avec une ETO réalisée à 6 mois
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT	- Succès de la procédure : 51 (98,1%) patients ; 1 échec dû à l'embolisation du DM per-procédure probablement liée à un sous dimensionnement du DM - 7 EI majeurs notifiés pour 6 patients (1 AVC, 1 AIT, 1 tamponnade cardiaque, 1 décès d'origine cardiovasculaire, 1 saignement majeur, 2 décès d'origine non cardiovasculaire). - Incidence des AVC attendue <i>versus</i> mesuré : 8,6 %PA <i>versus</i> 1,1 %PA
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 0 (0%) AVC périprocédural - 1 (1,9%) AVC sous clopidogrel - 2 (3,8%) AIT (à 24 h post-intervention et à 6 mois, sous aspirine + clopidogrel pour les 2 patients) - 0 (0%) embolie systémique - 1 (1,9%) tamponnade avec pericardiocentèse - 1 (1,9%) migration du DM per-procédure probablement liée à un sous dimensionnement du DM - 0 (0%) thrombus du DM - 1 (1,9%) saignement majeur - 1 (1,9%) fuite légère (1-3 mm) intra-DM et 6 (11,5%) fuites péri-DM en post-intervention - 6 (16,2%) fuites légères (1-3 mm) à 6 mois - 3 (5,8%) décès : aucun péri-opératoire, 1 d'origine cardiaque ou neurologique

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	AMPLATZER CARDIAC PLUG
RÉFÉRENCE	CHUN KJ, Bordignon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D, Fürnkranz A et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: A prospective single-center experience. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1792-9
TYPE DE L'ÉTUDE	Série de cas, prospective, consécutive, comparative, non randomisée, monocentrique
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusion des patients : juin 2010 - juin 2012
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Comparer de manière prospective les résultats per et post-procédure de deux systèmes de fermeture de l'appendice auriculaire gauche
METHODE	
CRITÈRES DE SÉLECTION	Patients en FA non valvulaire, à haut risque d'AVC avec une contre-indication au traitement anticoagulant oral ou n'acceptant pas de suivre ce type de traitement
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	1 centre (Allemagne)
PRODUITS ÉTUDIÉS	Implantation transcutanée du dispositif WATCHMAN (BOSTON SCIENTIFIC) ou ACP (SAINT JUDE MEDICAL) Suivie par : - Traitement anticoagulant préexistant OU double anti agrégation plaquettaire (clopidogrel/75mg/ et aspirine 100mg/j) si intolérance ou refus des anticoagulants (HAS-BLED ≥ 3) pendant 6 semaines - Suivant les résultats de l'ETO à 6 semaines : * En cas de thrombus : traitement anti-thrombotique intensifié pendant 6 semaines : - chez les patient sous anticoagulant : cible d'INR compris entre 2,5 et 3,5 - chez la patients sous AAP : ajout d'héparine SC * En l'absence de thrombus et de fuite péri-prothétique (>5mm) : aspirine 100 mg/j à vie
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	- Succès de l'implantation du DM alloué - Patients susceptibles d'être traités par aspirine 100 mg/j après 6 semaines
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	- Critère de sécurité : - o Événements indésirables (EI) majeurs : événements emboliques (AVC/AIT, élévation du segment ST), arythmie ventriculaire, tamponnade et recours à la chirurgie en urgence - o Événements indésirables mineurs : saignement mineur ou complication vasculaire n'ayant pas nécessité une transfusion ou une prolongation d'hospitalisation - Critère d'efficacité : AIT, AVC embolie systémique, saignement et décès inexpliqué.
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	ND
MÉTHODE DE RANDOMISATION	Aucune (allocation du traitement avant imagerie de l'AAG)
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	- Variables quantitatives comparées par un T-test de Student - Variables qualitatives comparées par un test de Chi2 ou de Fisher

RESULTATS																																																							
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N=80 (40 dans le groupe WATCHMAN et 40 dans le groupe ACP)																																																						
DURÉE DU SUIVI	Médiane : 364 j (283-539)																																																						
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	<table> <tr> <th></th><th>WATCHMAN</th><th>ACP</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Age</td><td>76±8</td><td>76±9</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Hommes</td><td>22 (55%)</td><td>24 (60%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>FA paroxystique</td><td>16 (40%)</td><td>12 (30%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Antécédents d'AIT /AVC</td><td>6 (15%)</td><td>12 (30%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>HAS-BLED</td><td>3,1±1,1</td><td>3,1±1,1</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>CHA₂DS₂-vasc</td><td>4,1±1,5</td><td>4,5±1,8</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Non acceptation des anticoagulants</td><td>4 (10%)</td><td>4 (10%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Diamètre AAG (mm)</td><td>21,3±3,4</td><td>20,2±3,6</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Durée de l'intervention</td><td>48,4±15,7</td><td>47,0±15,1</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Flux résiduel < 5mm post-implantation</td><td>5/38 (13%)</td><td>0/40 (0%)</td><td>0,002</td></tr> <tr> <td>Aspirine/Clopidogrel post-intervention</td><td>30/38 (79%)</td><td>29/40 (73%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>ETO réalisée à 6 semaines</td><td>38 (100%)</td><td>40 (100%)</td><td>NS</td></tr> </table>				WATCHMAN	ACP	p	Age	76±8	76±9	NS	Hommes	22 (55%)	24 (60%)	NS	FA paroxystique	16 (40%)	12 (30%)	NS	Antécédents d'AIT /AVC	6 (15%)	12 (30%)	NS	HAS-BLED	3,1±1,1	3,1±1,1	NS	CHA ₂ DS ₂ -vasc	4,1±1,5	4,5±1,8	NS	Non acceptation des anticoagulants	4 (10%)	4 (10%)	NS	Diamètre AAG (mm)	21,3±3,4	20,2±3,6	NS	Durée de l'intervention	48,4±15,7	47,0±15,1	NS	Flux résiduel < 5mm post-implantation	5/38 (13%)	0/40 (0%)	0,002	Aspirine/Clopidogrel post-intervention	30/38 (79%)	29/40 (73%)	NS	ETO réalisée à 6 semaines	38 (100%)	40 (100%)	NS
	WATCHMAN	ACP	p																																																				
Age	76±8	76±9	NS																																																				
Hommes	22 (55%)	24 (60%)	NS																																																				
FA paroxystique	16 (40%)	12 (30%)	NS																																																				
Antécédents d'AIT /AVC	6 (15%)	12 (30%)	NS																																																				
HAS-BLED	3,1±1,1	3,1±1,1	NS																																																				
CHA ₂ DS ₂ -vasc	4,1±1,5	4,5±1,8	NS																																																				
Non acceptation des anticoagulants	4 (10%)	4 (10%)	NS																																																				
Diamètre AAG (mm)	21,3±3,4	20,2±3,6	NS																																																				
Durée de l'intervention	48,4±15,7	47,0±15,1	NS																																																				
Flux résiduel < 5mm post-implantation	5/38 (13%)	0/40 (0%)	0,002																																																				
Aspirine/Clopidogrel post-intervention	30/38 (79%)	29/40 (73%)	NS																																																				
ETO réalisée à 6 semaines	38 (100%)	40 (100%)	NS																																																				
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	- Succès de l'implantation : 78/80 (97,5%) - o Groupe WATCHMAN : 38/40 (95%) (2 échecs : 1 embolie gazeuse avec tachycardie ventriculaire conduisant à l'interruption de la procédure, 1 AAG d'anatomie complexe) - o Groupe ACP : 38/38 (100%) - Mise sous monothérapie anti-thrombotique par aspirine à 6 semaines selon protocole (en l'absence de thrombus à l'ETO) : 73/78 (94%) - o Groupe WATCHMAN : 35 /38 (92%) - o Groupe ACP : 39/40 (98%)																																																						
RÉSULTATS INHÉRENTS AU(X) CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<table> <tr> <th></th><th>WATCHMAN</th><th>ACP</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Complications majeures</td><td>2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse + tachycardie ventriculaire - 1 tamponnade</td><td>2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse+ élévation du segment ST - 1 tamponnade</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Complications mineures</td><td>1/40 (2,5%)</td><td>4/40 (10%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>AVC</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Thrombus du DM à 6 semaines</td><td>3/38 (7,9%)</td><td>1/40 (2,5%)</td><td>NS</td></tr> <tr> <td>Thrombus du DM à 12 semaines</td><td>0/3</td><td>0/1</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Migration du DM</td><td>0/38</td><td>1/40</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Évènement thromboembolique</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Saignement</td><td>0</td><td>0</td><td>NA</td></tr> <tr> <td>Décès</td><td>1/38 (2,6%)</td><td>2/40 (5%)</td><td>NS</td></tr> </table> Mise sous monothérapie anti-thrombotique par aspirine à 12 semaines : 77/78 (99%) - Groupe WATCHMAN : 38 /38 (100%) - Groupe ACP : 39/40 (98%)				WATCHMAN	ACP	p	Complications majeures	2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse + tachycardie ventriculaire - 1 tamponnade	2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse+ élévation du segment ST - 1 tamponnade	NS	Complications mineures	1/40 (2,5%)	4/40 (10%)	NS	AVC	0	0	NA	Thrombus du DM à 6 semaines	3/38 (7,9%)	1/40 (2,5%)	NS	Thrombus du DM à 12 semaines	0/3	0/1	NA	Migration du DM	0/38	1/40	NA	Évènement thromboembolique	0	0	NA	Saignement	0	0	NA	Décès	1/38 (2,6%)	2/40 (5%)	NS												
	WATCHMAN	ACP	p																																																				
Complications majeures	2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse + tachycardie ventriculaire - 1 tamponnade	2/40 (5%) : - 1 embolie gazeuse+ élévation du segment ST - 1 tamponnade	NS																																																				
Complications mineures	1/40 (2,5%)	4/40 (10%)	NS																																																				
AVC	0	0	NA																																																				
Thrombus du DM à 6 semaines	3/38 (7,9%)	1/40 (2,5%)	NS																																																				
Thrombus du DM à 12 semaines	0/3	0/1	NA																																																				
Migration du DM	0/38	1/40	NA																																																				
Évènement thromboembolique	0	0	NA																																																				
Saignement	0	0	NA																																																				
Décès	1/38 (2,6%)	2/40 (5%)	NS																																																				
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Décrits dans les critères de sécurité																																																						

ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE	AMPLATZER CARDIAC PLUG
RÉFÉRENCE	Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E, Stammen F. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. Journal Acta Cardiol. 2013 Dec;68(6):551-8.
TYPE DE L'ÉTUDE	Registre, prospectif, consécutif, non randomisé, multicentrique en ouvert
DATE ET DUREE DE L'ÉTUDE	Inclusion : juin 2009 – septembre 2012
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	Evaluer la faisabilité technique et la sécurité à 1 an de la fermeture de l'appendice auriculaire gauche avec le dispositif ACP en Belgique
METHODE	
CRITÈRES D'INCLUSION	- FA paroxystique ou permanente - CHA₂DS₂-VASc ≥2 - Non éligible aux anticoagulants en raison de: saignement sévère, INR instable, mauvaise observance, antécédents de chutes, haut risque hémorragique (HAS-BLED ≥3) ou récurrence d'évènement embolique sous traitement anticoagulant
CRITÈRES D'EXCLUSION	- Thrombus au niveau de l'AAG - Anatomie de l'AAG non adaptée évaluée par ETO (diamètre de l'orifice>28,5mm, profondeur <10mm) - Maladie valvulaire significative - Infarctus du myocarde récent (<3 mois) - Antécédent de fermeture du septum interatrial à l'aide d'un dispositif implantable - Instabilité hémodynamique, - Incapacité du patient à signer un consentement
CADRE ET LIEU DE L'ÉTUDE	7 centres (Belgique)
PRODUITS ÉTUDIÉS	ACP ; Aspirine à vie + clopidogrel 75mg/j pendant 1 mois ; ETT à 30 j et à 1 an ; ETO à 6 mois et en cas d'évènement inattendu durant le suivi afin d'évaluer la fermeture de l'AAG et l'absence de thrombus ; Recueil des évènements à partir du dossier médical ou par contact direct avec le patient ou le médecin référent en décembre 2012
CRITÈRE DE JUGEMENT	- Succès technique : délivrance et déploiement de l'ACP au niveau de l'AAG - Succès de l'occlusion : fermeture de l'AAG et absence de fuite résiduelle mesurée par ETO (<3 mm en Doppler couleur) - Succès de la procédure : succès technique et absence d'évènement indésirable majeur EIM (décès, AVC, migration du DM, embolie systémique, IDM, saignement majeur nécessitant une intervention ou une transfusion, autre complication nécessitant le recours à la chirurgie)
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	ND
MÉTHODE DE RANDOMISATION	NA
MÉTHODE D'ANALYSE DES RÉSULTATS	- Variable continue : moyenne +/- écart type - Estimation de la survie sans évènements : méthode de Kaplan-Meier
RESULTATS	
NOMBRE DE SUJETS ANALYSÉS	N=90
DURÉE DU SUIVI	Suivi à 1 an : 75 (83%)

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES	- Age : 74±8 ans [50-88] - Homme : 56 (62%) - CHA₂DS₂-VASc = 4,4±1,8 [2-9] - HAS-BLED =3,3±1,3 [1-8] - Antécédent d'AVC : 34 (37%) - Antécédent de saignement : 48 (53%) - FA paroxystique : 44% - FA permanente : 56% - Durée de FA : 5,6±4,6 ans - - o Non éligibilité aux anticoagulants : 55 pour hémorragie, - o 15 pour récurrence d'évènement embolique sous traitement anticoagulant (dont 8 hémorragies et récurrences d'évènement embolique sous traitement anticoagulant) - Diamètre AAG : 21,6± 4,4mm [13-31mm] - ETO entre 6 et 12 mois : 50 patients
RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT	- Succès technique : 89 (99%) ; 1 anatomie non compatible (orifice >30mm) ; succès à la 1^{ère} tentative 59 cas, à la seconde dans 16 cas, à la 3^{ème} dans 7 cas, et >3 tentatives dans 7 cas - 38 procédures associées : 34 angiographies coronaires, 3 ablations de FA et 1 fermeture du septum - Succès de la procédure : 95 %
EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	- 4 EIM pendant la période péri-procédurale/hospitalière pour 3 (4,4%) patients : - o 1 tamponnade due à une perforation d'un AAG en forme d'aile de poulet par le système de délivrance traité par péricardiocentèse, - o 1 tamponnade post intervention traité par péricardiocentèse - o 1 tamponnade par perforation cardiaque avec issue fatale - o Pas d'AVC pendant la période péri-procédurale/hospitalière - Evénements mineurs : 5 (6%) - o 3 épanchements péricardiques sans intervention - o 2 ischémies myocardiques transitoires - Incidence des AVC attendus : 5,08% PA versus mesurée : 2,14%PA - 2 AVC mineurs (avec AAG fermé sans thrombus contrôlé à l'ETO) - 2 embolies gazeuses péri-procédurale/hospitalières - 1 tamponnade durant le suivi (àJ+20) traité par péricardiocentèse - Pas de migration du DM - Absence d'hémorragie - Absence de thrombus à l'ETO de suivi - 4 décès non reliés au DM ou à la procédure - Sur les 8 fuites résiduelles (<3mm) péri-opératoires, 3 fermetures complètes et 2 inchangées à l'ETO de contrôle et pour les 3 autres pas ETO de contrôle - 1 fuite résiduelle importante (>3mm) péri-opératoire et pas de contrôle ETO disponible.

Participants

► Groupe de travail

Dr BRENOT Philippe	Cardiologue/ radiologue interventionnel, Le Plessis Robinson (92)
Dr CHAMPAGNAC Didier	Cardiologue interventionnel, Villeurbanne (69)
Dr COMBES Nicolas	Rythmologue, Toulouse (31)
Dr DEFAYE Pascal	Rythmologue, Grenoble (38)
Dr ELHADAD Simon	Cardiologue interventionnel, Lagny (77)
Dr LAMY Catherine	Neurologue vasculaire, Paris (75)
Pr LEPRINCE Pascal	Chirurgien cardiaque, Paris (75)
Dr SAUDEAU Denis	Neurologue vasculaire, Tours (37)
Pr SERFATY Jean-Michel	Radiologue, Nantes (44)

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Analyse de la littérature – Groupe de travail
Date de mise en ligne	Juillet 2014
Objectif	Evaluer l'intérêt thérapeutique des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée.
Demandeur	Auto-saisine
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	Romain Aubourg, chef de projet au Service évaluation des dispositifs (SED) (chef du service SED: Catherine DENIS, adjoint : Hubert GALMICHE ; adjoint au chef de service SEAP : Marc GUERRIER). Secrétariat : Sandrine Prunier, assistante.
Participants	Cf. liste des participants
Recherche documentaire	Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation – information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service.
Auteurs de l'argumentaire	Romain AUBOURG, chef de projet au Service évaluation des dispositifs sous la responsabilité de Catherine DENIS (chef de service du SED) et Hubert GALMICHE (adjoint au chef de service du SED)
Validation	Examen par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) : mai 2014 Collège de la HAS : juillet 2014
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Texte court du rapport d'évaluation technologique et décision HAS disponibles sur www.has-sante.fr , avis de la CNEDIMTS sur les dispositifs médicaux concernés

Références bibliographiques

1. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, *et al.* Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation* 1997;96(9):3112-5.
2. Becker R, Berkowitz S, Breithardt G, Califf R, Fox K, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340-7.
3. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131(4):790-5.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
5. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99(23):3028-35.
6. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131(12):927-34.
7. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344(14):1067-78.
8. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, *et al.* Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119(3):480-6.
9. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, *et al.* Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32(2):392-8.
10. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):17-25.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
12. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
13. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire. Guide médecin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_568395/ald-n-5-fibrillation-auriculaire
14. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469-73.
15. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
16. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114(2):119-25.
17. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137(2):102-7.
18. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévar F, de Groote P, *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international

epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104(2):115-24.

19. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(12):1500-10.

20. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, *et al.* Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-92.

21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.

22. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.

23. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57.

24. Camm AJ, Lip GYH, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14(10):1385-413.

25. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamin K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). Fiche bon usage du médicament. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamin-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum

26. Reynolds MR, Shah J, Essebag V, Olshansky B, Friedman PA, Hadjis T, *et al.* Patterns and predictors of

warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol* 2006;97(4):538-43.

27. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Saint-Denis: ANSM; 2012.

28. Centre Régional de Pharmacovigilance. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Bordeaux: CRPV; 2007.

29. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):110S-2S.

30. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, *et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

31. Aubry P, Juliard JM, Brochet E, Himbert D, Vahanian A. Exclusion percutanée de l'auricule gauche : perspectives. *Ann Cardiol Angeiol* 2012;61(6):423-31.

32. Aryana A, Saad EB, d'Avila A. Left atrial appendage occlusion and ligation devices: what is available, how to implement them, and how to manage and avoid complications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012;14(5):503-19.

33. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, *et al.* Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(6):531-8.

34. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999;82(5):547-54.

35. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):306-11.

36. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):755-9.
37. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993;328(11):750-5.
38. Fauchier L, Taillandier S, Clementy N. Occlusion de l'auricule gauche en cas de fibrillation atriale. *Rev Prat* 2013;63(2):205.
39. Wrigley BJ, Lip GY. Can the WATCHMAN device truly PROTECT from stroke in atrial fibrillation? *Lancet Neurol* 2009;8(10):877-8.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. London: NICE; 2009.
<http://www.nice.org.uk/guidance/ipg349/resources/percutaneous-occlusion-of-the-left-atrial-appendage-in-nonvalvular-atrial-fibrillation-for-the-prevention-of-thromboembolism-interventional-procedures-overview2>
41. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42.
42. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, *et al.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):9-14.
43. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, *et al.* Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(13):1490-5.
44. Park J, Leithäuser B, Gerk U, Vršansky M, Jung F. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2 year outcomes. *J Inv Cardiol* 2009;21:446-50.
45. Block PC. Percutaneous left atrial appendage closure in a patient with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(8):456-9.
46. Ussia GP, Mulè M, Cammalleri V, Scarabelli M, Barbanti M, Immè S, *et al.* Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(2):217-22.
47. Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao QL, Keane D, *et al.* Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60(3):417-22.
48. Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hassen-Khodja R, Lepanto L. Fermeture percutanée de l'appendice auriculaire gauche dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et une contre-indication aux anticoagulants. Montréal: DETMIS; 2011.
http://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files//documents/A_propos/PDF/faag_version_finale_septembre_2011.pdf
49. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, *et al.* Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(5):700-6.
50. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left Atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation* 2011;123(4):417-24.
51. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, *et al.* PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010;6(2):220-6.
52. Ludwig Boltzmann Institute, Warmuth M, Schumacher I. Percutaneous left atrial appendage

closure for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation . Decision Support Document 44. Wien: LBI; 2011.

53. National Health Committee. Percutaneous left atrial appendage (LAA) occlusion for the treatment of atrial fibrillation (AF) to prevent stroke. Wellington: NHC; 2013.

54. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

55. Aga Medical Corporation. AMPLATZER™ Cardiac Plug Post-Market Registry Study Interim Progress : Aga Medical; 2012.

56. Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, *et al.* Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(7):594-600.

57. Boston Scientific Corporation, Elletson M. WATCHMAN® left atrial appendage system for embolic PROTECTioN in patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) clinical study report. Boston: Boston Scientific Corp; 2013.

58. Boston Scientific Corporation, Elletson M. Prospective randomized evaluation of the WATCHMAN LAA closure device in patients with atrial fibrillation versus long term warfarin therapy (PREVAIL). Boston: Boston Scientific Corp; 2013.

59. Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E, *et al.* Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol* 2013;68(6):551-8.

60. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, *et al.* Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2551-6.

61. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(2):96-102.

62. Chun KR, Bordinon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D, Furnkranz A, *et al.* Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1792-9.

63. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127(6):720-9.

64. Boston Scientific Corporation, Mullin C, Elletson M. ASA Plavix feasibility study with WATCHMAN® left atrial appendage closure technology (ASAP study). Clinical evidence report. Boston: Boston Scientific Corp; 2012.

65. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1414-9.

66. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, *et al.* Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013;8(5):e63479.

67. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16(1):6-14.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN 978-2-11-138116-2