



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)

Texte court du 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	4
Fiche descriptive.....	11
Participants	12

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 (CNEDiMST) 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 ;

- ▶ Antibioprophylaxie 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 planteurs

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.

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

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)



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

ISBN 978-2-11-138116-2