

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

28/01/2020

Faisant suite à l'examen du 03/12/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/12/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 28/01/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 28/01/2020

CONCLUSIONS**AMPLATZER PFO OCCLUDER, Implant pour fermeture du foramen ovale perméable**

Demandeur : Abbott Medical France SAS (France)

Fabricant : AGA MEDICAL (USA)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (Cf. page 3).

Indication retenue :	Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA (> 10 mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles ou un diamètre ≥ 2 mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.
Service Attendu (SA) :	Suffisant.
Comparateurs retenus :	Autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous la ligne générique «3121030».
Amélioration du SA:	ASA de niveau V (absence d'amélioration).
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Ont été retenues les données <u>non spécifiques</u> suivantes : - Un « position paper » européen publié en août 2018 portant sur la prise en charge des patients ayant un foramen ovale perméable (FOP) ; - Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC publié en septembre 2019 concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP. Ces recommandations sont fondées sur l'analyse des 6 essais cliniques randomisés (ECR) comparant la fermeture du FOP par voie endovasculaire au traitement médical, et leurs méta-analyses. Parmi les 6 ECR, CLOSE (n=663) avait l'objectif d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par rapport au seul traitement antiplaquettaire dans la prévention des AVC ischémiques récurrents et portant sur tous types de dispositifs de fermeture. La méta-analyse séquentielle de Turc <i>et al.</i> des 6 ECR, regroupant 3560 patients, a évalué l'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrences d'infarctus cérébral. Ont été retenues les données <u>spécifiques</u> suivantes : - L'essai RESPECT (n=980) : prospectif contrôlé randomisé en ouvert avec adjudication en aveugle des résultats dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par AMPLATZER PFO OCCLUDER par rapport au traitement antithrombotique seul. Les patients inclus avaient un AVC ischémique cryptogénique dans les 9 mois associé à un FOP quelle que soit l'importance du shunt. Le critère de jugement principal, évalué à 2 ans de suivi, regroupait la survenue d'infarctus cérébral et de décès précoce. - L'essai DEFENSE PFO (n=120) : prospectif contrôlé randomisé en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par AMPLATZER PFO OCCLUDER par rapport au traitement antithrombotique seul. Les patients inclus avaient un AVC ischémique dans les 6 mois et un FOP à « haut risque ». Le critère de jugement principal, évalué à 2 ans de suivi, combinait la survenue d'infarctus cérébral, de décès vasculaires ou d'hémorragies majeures selon la classification TIMI.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles mentionnées au chapitre 05.02.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. La Commission prendra également connaissance des données sur le risque de fibrillations atriales et de récurrences d'AVC après la mise en place d'un système de fermeture du foramen ovale perméable.
Population cible :	Au total, la population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication : prévention secondaire de récurrences d'AVC est de l'ordre de 3 000 patients par an .

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER est disponible en 4 tailles :

Références	Taille du dispositif (mm)	Diamètre du disque auriculaire droit (mm)	Diamètre du disque auriculaire gauche (mm)	Longueur du raccord (mm)
9-PFO-018	18	18	18	3
9-PFO-025	25	25	18	3
9-PFO-030	30	30	30	3
9-PFO-035	35	35	25	3

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile.

Le dispositif AMPLATZER est fourni avec un système comprenant :

- **Une gaine de pose** avec adaptateur, utilisée pour mettre en place le dispositif ;
- **Un dilateur** utilisé pour la pénétration dans les tissus ;
- **Un chargeur** utilisé pour insérer le dispositif dans la gaine de pose ;
- **Un étau en plastique** pour le contrôle directionnel et servir de « poignée » pour débrancher (dévisser) le câble de pose du dispositif ;
- **Un câble de pose** : le dispositif est vissé à l'extrémité distale du câble de pose qui permet la mise en place du dispositif (et son retrait le cas échéant).

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est la suivante :

« Fermeture de tous les types foramens ovales perméables (FOP) (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) chez les patients âgés de 60 ans ou moins et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droit-gauche durant la manœuvre de Valsalva ».

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le « traitement médical standard ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il existe une ligne générique sur la LPPR pour l'inscription des implants exovasculaires décrite ci-dessous :

Code de la ligne générique	Libellé
3121030 301A02.7	Implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales Implant (type ombrelle) de fermeture de malformations congénitales (canal artériel, communications intercavitaires...)

Le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER est pris en charge sous description générique depuis l'obtention de son marquage CE le 24 février 1998.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (0086).

03.2. DESCRIPTION

AMPLATZER PFO OCCLUDER est un dispositif d'occlusion septale en treillis de nitinol composé de 2 disques contenant du tissu en polyester reliés par un court raccord central permettant le mouvement libre de chaque disque, pour fermer l'orifice septal. Les marqueurs radio-opaques et le treillis de nitinol permettent une visualisation en fluoroscopie.

L'implantation de ce dispositif se déroule généralement sous anesthésie générale à l'aide d'un guidage par échographie transoesophagienne (ETO) ou échographie intracardiaque (ICE) par voie veineuse fémorale droite.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER agit en occluant tous types de foramens ovales perméables (FOP) (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) avec deux disques maintenus solidement contre le septum inter-auriculaire.

03.4. ACTE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM, version 60 du 18/10/2019), l'acte associé à l'implantation d'un implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial ».

Code	Libellé
DASF005	Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée

Cet acte est actuellement pris en charge dans l'indication suivante : « platypnée-orthodéoxie chez un patient sous oxygénothérapie au long cours ».

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / DIAGNOSTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies par le demandeur se composent des :

- Recommandations de la **HAS**¹ publiées en 2014 sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT associé aux anomalies du septum inter-auriculaire. Ces recommandations n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :
 - elles sont fondées sur les 3 essais cliniques randomisés publiés en 2012/2013 comparant la fermeture du FOP à un traitement antithrombotique ;
 - elles devraient être mises à jour à la suite des résultats des essais DEFENSE-PFO, Gore-REDUCE et CLOSE et d'une méta-analyse de ces études, publiés à partir de 2017.
- D'un « **position paper** » **européen**² publié en août 2018 portant sur la prise en charge des patients ayant un foramen ovale perméable ;
- Des préconisations de la **SFNV** et de la **SFC**³ mises à jour en février 2019 concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP. La version de ces préconisations retenue (consensus d'experts) est celle publiée en septembre 2019⁴.
- De l'**essai contrôlé randomisé CLOSE** de Mas JL *et al.* (2016)⁵ comparant la fermeture du FOP au traitement antiplaquettaire. Cette étude n'a pas été retenue car celle-ci est intégrée à la fois dans le « position paper » européen et dans le consensus d'experts, tous deux retenus.
- De la **méta-analyse** de Turc *et al.* (2017)⁶ regroupant les 6 essais cliniques randomisés (ECR) comparant la fermeture du FOP au traitement antithrombotique seul en termes de récurrence d'AVC. Cette méta-analyse n'a pas été retenue car celle-ci est intégrée à la fois dans le « position paper » européen et dans le consensus d'experts, tous deux retenus.

« Position paper » européen de l'EAPCI 2018²:

L'EAPCI (*European association of percutaneous cardiovascular interventions*) a publié en août 2018 un « position paper » portant sur les stratégies thérapeutiques des patients ayant un foramen ovale perméable. Il est fondé sur une revue systématique de la littérature suivie d'une analyse statistique quantitative (méta-analyse) et qualitative effectuées par un groupe de travail. La revue systématique de la littérature était de type PUBMED, Scopus, Google scholar et ISI en septembre/octobre 2016 avec une actualisation en mars 2018. Ces recommandations étaient rédigées par consensus selon le système GRADE en réponse à des questions PICO, par le groupe de travail et les représentants de 8 sociétés savantes européennes. Avant adoption, des experts internationaux indépendants ont été sollicités en tant que relecteurs. Les déclarations d'intérêts de chaque collaborateur ont été communiquées.

¹ Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Juillet 2014. Mise à jour en juin 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_argumentaire.pdf

² Pristipino C. *et al.* European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Eurointervention 2018

³ Infarctus cérébral et foramen ovale perméable. Préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie. 21 février 2019. SFNV et SFC https://7e13c1e6-39cc-4444-a56d-cc67b8fdafed.filesusr.com/ugd/47ae18_7bf933de1e7b4540a27dc88a6df77c48.pdf

⁴ Mas JL, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard JM *et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2019 Aug - Sep;112(8-9):532-542

⁵ Mas JL, Derumeaux G, Amarencu P, Arquizan C, Aubry P, Barthelet M, Bertrand B, Brochet E, Cabanes L, Donal E, Dubois-Randé JL, Durand-Zaleski I, Ernande L, Finet G, Fraisse A, Giroud M, Guérin P, Habib G, Juliard JM, Leys D, Lièvre M, Lusson JR, Marcon F, Michel P, Moulin T, Mounier-Vehier F, Pierard L, Piot C, Rey C, Rodier G, Roudaut R, Schleich JM, Teiger E, Turc G, Vuillier F, Weimar C, Woimant F, Chatellier G; CLOSE investigators. Closure of patent foramen ovale, oral anticoagulants or antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence: Study design. Int J Stroke. 2016 Aug;11(6):724-32.

⁶ Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL; CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 17;7(12). pii: e008356. doi: 10.1161/JAHA.117.008356. Review.

L'analyse quantitative est basée sur les 6 ECR : CLOSURE I⁷ (2012), PC TRIAL⁸ (2013), RESPECT⁹ (2013, 2017), CLOSE⁵ (2017), REDUCE¹⁰ (2017) et DEFENSE PFO¹¹ (2018) qui ont comparé la fermeture de FOP par voie endovasculaire associée au traitement médical par rapport à un traitement médical seul chez les patients âgés de 18 à 60 ans ayant un FOP et un infarctus cérébral cryptogénique.

Le tableau ci-dessous reprend les positionnements tels que décrits dans la publication :

Question PICO	« La fermeture du FOP par rapport au traitement médical* devrait être utilisée en prévention secondaire des AVC ou autres thromboembolies circulatoires chez les patients ayant un FOP à haut risque ? »
Force de la recommandation	« Recommandation forte »
Positionnement	- « Le consensus positionne <u>la fermeture du FOP percutanée chez des patients rigoureusement sélectionnés âgés de 18 à 65 ans ayant un antécédent confirmé d'AVC, d'AIT, ou d'embolie systémique cryptogénique et une forte probabilité du rôle causal du FOP évalué par des critères cliniques, anatomiques et par imagerie.</u> - Cette procédure interventionnelle doit être proposée à chaque patient en évaluant la probabilité du bénéfice individuel fondé sur 1) le lien causal entre le FOP et l'évènement thromboembolique et 2) les bénéfices et les risques à long terme inhérents au traitement médical à long terme [...] - La fermeture du FOP peut être envisagée, dans le cadre d'une décision multidisciplinaire, chez les patients d'âge > 65 ans ou < 18 ans en prenant en compte l'absence de preuves scientifiques dans leur cas, les facteurs confondants liés à l'âge et les risques additionnels liés à la procédure interventionnelle et au traitement médical. - Malgré l'absence de donnée spécifique, il semble justifié de proposer une fermeture du FOP percutanée chez les patients ayant un AIT, un AVC ou une embolie systémique cryptogénique et traités sous antithrombotiques (antiplaquettaire ou anticoagulants oraux). - Le choix du dispositif de fermeture doit prendre en compte les preuves obtenues avec AMPLATZER PFO OCCLUDER [...] ou GORE CARDIOFORM SEPTAL OCCLUDER. Un plus faible taux de fermeture complète et un plus haut risque de fibrillation atriale doivent être considérés avec ce dernier comparativement au traitement médical. L'utilisation potentielle d'autres dispositifs qu'AMPLATZER ou CARDIOFORM et les risques inhérents, devraient être pris en compte dans la décision partagée avec le

⁷ Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):991-9

⁸ Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1083-91

⁹ Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1092-100

¹⁰ Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013 Aug 13;81(7):619-25.

¹¹ Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2335-2342.

	<i>patient à la lumière des critères techniques, anatomiques et d'imagerie. »</i>
Justification	« Justification globale Ce positionnement s'appuie sur les résultats des méta-analyses récentes et exhaustives incluant les ECR les plus récents chez les patients âgés de 18 à 65 ans ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT cryptogénique et démontrant une nette supériorité de la fermeture du FOP associé à un traitement médical par rapport au traitement médical seul en termes de récurrence d'AVC dans les 5 premières années suivant la procédure. <i>« Une analyse exploratoire de l'un des ECR (RESPECT) ayant une extension de la période de suivi suggère un bénéfice de la fermeture du FOP associé au traitement médical comparativement au traitement médical seul. »</i> <i>« Les résultats des ECR récents : CLOSE et DEFENSE PFO (ce dernier ayant été interrompu précocement) portant sur des patients ayant un FOP à haut risque ainsi que l'essai REDUCE ont le plus haut niveau de preuve. Les différences entre les résultats des premiers et ceux des essais récents montrent l'existence de phénotypes de patients à bas et haut risque devant être caractérisés avant le choix d'une intervention. Toutefois, la significativité des résultats dans un sous-groupe de patients identifiés, l'hétérogénéité et les limites des études renforcent le besoin d'informer le patient sur ses choix, en fonction de ces valeurs et préférences. [...] »</i> « Efficacité Notre méta-analyse incluant les 6 ECR démontre la nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical seul (HR=0,38 IC95% [0,18-0,80] I²=53%) en termes de réduction de récurrence d'AVC à 3,8 ans de suivi. Les deux précédentes méta-analyses des 6 essais randomisés^{6, 12}(Turc et al. 2018 et Wang et al. 2018), les méta-analyses des 5 ECR^{13,14,15,16} (sans DEFENSE PFO) et les méta-analyses sur donnée individuelle des 3 premiers ECR corroborent ces résultats. Deux méta-analyses d'essais comparatifs observationnels vont dans le même sens. » Tolérance Les résultats de la méta-analyse issue de ces recommandations montrent que la <i>« procédure interventionnelle n'implique pas de plus haut risque de complications à l'exception du risque de fibrillations auriculaires plus élevé après la fermeture du FOP vs traitement médical (HR=4,15 IC95% [2,42-7,13] I²=1%). Toutefois ce risque était plus faible lorsque le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER était utilisé (HR=2,64 IC95% [1,33-5,25] I²=0%) [...] »</i> Niveau de preuve Faible [...] <i>« Malgré les biais individuels des études impliquant un niveau de preuve global faible, ce niveau de preuve augmente chez les</i>

¹² Wang TKM, Wang MTM, Ruygrok P. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke: Meta-Analysis of Randomised Trials. *Hear Lung Circ.* 2018.

¹³ Saber H, Palla M, Kazemlou S, Azarpazhooh MR, Seraji-Bozorgzad N, Behrouz R. Network metaanalysis of patent foramen ovale management strategies in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2018;91:e1-7.

¹⁴ Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Frogoudaki A, Vrettou A-R, Ikonomidis I, Parissis J, Deftereos S, Karapanayiotides T, Palaodimou L, Filippatou A, Perren F, Hadjigeorgiou G, Alexandrov AW, Mitsias PD, Alexandrov A V. Percutaneous patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention. *Neurology.* 2018;91:e8-18. 339.

¹⁵ Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: To Close or Not to Close? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45:193-203. 340.

¹⁶ Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T, Guddeti R, Saadi A, Saurav A, Belbase R, Ayan M, Traina M, Alla V, Del Core M. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Patent Foramen Ovale Closure

	<i>patients ayant un FOP à haut risque tel que cela est montré par la réduction de l'hétérogénéité dans les méta-analyses et la récente méta-analyse séquentielle de Turc et al.⁶ »</i>
Analyses en sous-groupe	<i>[...] « Dans notre méta-analyse, une amélioration statistiquement significative a été observée en faveur du groupe fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire. Alors que le traitement par anticoagulants oraux a conduit à un risque de récurrences similaire. [...] les patients ayant un FOP à haut risque avaient de meilleurs résultats après fermeture vs traitement médical que ceux ayant un FOP à bas risque. [...] L'analyse en sous-groupe n'a pas montré de différences d'efficacité entre les dispositifs. [...] »</i>

*La nature du traitement médical est hétérogène : dans la majorité des études, les anticoagulants oraux étaient des AVK. Les anticoagulants oraux directs ont aussi été utilisés dans l'essai CLOSE. Le traitement antiplaquettaire était aussi variable avec l'utilisation d'aspirine, de clopidogrel, de dipyridamole LP seuls ou en association, et parfois combinés avec les anticoagulants oraux.

Ce « position paper » est de bonne qualité méthodologique. Les objectifs et la méthode de la méta-analyse sont clairement définis avec une rédaction des recommandations fondée sur consensus, une mise en place d'un système de gradation et une relecture par un comité d'experts indépendants. Les analyses suggérant un risque de fibrillations auriculaires plus faible avec le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER sont à interpréter avec précaution car les patients n'ont pas été randomisés en fonction du dispositif de fermeture (analyses en sous-groupes à valeur exploratoire).

Consensus d'experts de la société française neuro-vasculaire et de la société française de cardiologie 2019⁴:

L'objectif de ce consensus d'experts publié en septembre 2019 était de déterminer la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP. Ces préconisations ont été rédigées par un groupe de travail composé de 5 cardiologues représentant la SFC et 5 neurologues de la SFNV puis relues par l'ensemble des experts.

Les indications et les modalités d'encadrement issues de ce consensus sont décrites ci-dessous :

- Indications :

Le consensus place la fermeture du FOP chez des patients répondant aux critères suivants :

- « Age de 16 à 60 ans ;
- Ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois), (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire) ;
- Avec un FOP associé à un ASIA ($> 10\text{mm}$) ou à un shunt droit-gauche > 20 μbulles (un shunt important a été défini selon les études par le passage de > 20 , 25 ou 30 microbulles) ou un diamètre $\geq 2\text{mm}$;
- Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. »

Pour les patients ne répondant pas strictement aux critères définis ci-dessus, il est précisé que « la décision doit être prise chez un patient clairement informé des incertitudes et de l'absence de preuve concernant le bénéfice de la fermeture dans leur cas et de l'existence d'autres

options thérapeutiques. Il s'agit principalement des patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Age > 60 ans ;
- AIT ;
- Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois ;
- Séquelle à l'imagerie d'un infarctus asymptomatique ;
- Infarctus sévère (Rankin ≥ 3) ;
- Autre cause associée d'infarctus cérébral ;
- FOP ≤ 20 μ bulles (sans ASIA)
- Patient nécessitant un traitement anticoagulant au long cours pour une autre raison ;
- Femme enceinte »

Les éléments suivants sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique :

- « Caractéristiques du FOP : FOP+ASIA, FOP > 20 μ bulles ou ≥ 2 mm, valve d'Eustachi, réseau de Chiari ;
- Caractéristiques du patient : âge du patient et présence de facteurs de risque vasculaire (i.e. hypertension artérielle, diabète, tabac), score RoPE¹⁷ ;
- Caractéristiques de l'AVC : Infarctus cérébral compatible avec une origine embolique à l'imagerie cérébrale, confirmation du diagnostic d'AIT par un neurologue vasculaire, éventuellement en concertation avec un autre spécialiste neurovasculaire en cas de doute, récurrence de l'infarctus cérébral sous traitement antithrombotique ;
- Arguments indirects en faveur d'un mécanisme d'embolie paradoxale : présence d'une maladie thromboembolique ou de circonstances favorisant une thrombose veineuse (état d'hypercoagulabilité, immobilisation prolongée, précession de l'infarctus cérébral par un équivalent de manœuvre de Valsalva ou gradient de pression droit-gauche augmentant de manière continue (hypertension artérielle pulmonaire chronique). »

- **Encadrement :**

Le groupe de travail préconise une concertation multidisciplinaire définie selon les modalités suivantes :

- « Toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP soit prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique, réunissant les expertises nécessaires ; neurovasculaire, échocardiographie et cardiologie interventionnelle.
- Le neurologue a pour responsabilités de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral probablement attribuable à un FOP, en s'assurant que le bilan diagnostique et étiologique a été conforme aux standards en vigueur. Le neurologue précisera si les caractéristiques de l'infarctus sont compatibles avec un mécanisme embolique et s'il existe des antécédents d'infarctus cérébral.
- L'échographiste a pour responsabilités : (1) de confirmer le diagnostic de FOP et d'ASIA selon les critères prédéfinis dans les indications ; (b) de préciser la présence ou non d'une autre source cardiaque ou aortique potentielle d'embolie cérébrale.
- Le cardiologue interventionnel juge de la faisabilité et des risques de l'intervention et garantit que l'intervention sera réalisée selon les préconisations issues de cet encadrement.
- Le patient est informé précisément des risques et bénéfices (en termes de risque absolu et de risque relatif de récurrence) encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques et est engagé dans la décision partagée.

¹⁷ Le score RoPE a été développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral.

- Cette réunion de concertation pluridisciplinaire donne lieu à un compte-rendu validé par l'ensemble des intervenants et diffusé aux médecins référents du patient » [...]

Les auteurs précisent que la fermeture du FOP doit être réalisée dans un centre expert en cardiologie interventionnelle structurelle dès que l'état neurologique le permet :

- « Cette intervention doit être faite dans des centres experts en cardiologie interventionnelle structurelle, comportant une unité de soins intensifs cardiologiques, et proche d'une structure de chirurgie cardiaque.
- Les opérateurs sont considérés comme autonomes après la fermeture de 20 FOP avec au moins 10 prothèses de même type
- Une fois formé, chaque opérateur doit assurer un minimum de 10 procédures par an.»

Les contre-indications sont « la thrombose de la veine cave inférieure et l'allergie au nickel et au titanium. »

Les auteurs préconisent les modalités d'implantation suivantes :

- « L'implantation est réalisée sous anesthésie générale avec ETO ou sous anesthésie locale avec une échocardiographie intracardiaque. L'utilisation de l'échocardiographie transthoracique seule n'est pas toujours optimale mais peut être utilisée dans des centres expérimentés. » [...]

Le consensus d'experts préconise les modalités de suivi des patients suivantes :

- « Une bithérapie antiplaquettaire pendant 3 mois suivi d'une monothérapie par aspirine pendant 5 ans ;
- Un examen clinique, un électrocardiogramme 12 dérivations et une ETT avec contraste doivent être réalisés à 1 et 12 mois ;
- Une ETO en cas de suspicion de déplacement ou de thrombose du dispositif à l'ETT, de suspicion d'endocardite ou de récurrence d'AVC ou d'AIT. » »

Ce consensus d'experts est principalement fondé sur les résultats des **6 ECR** publiés comparant la fermeture percutanée du FOP au traitement médical seul et leurs méta-analyses dont la méta-analyse de Turc et al.⁶ de haut niveau de preuve.

Les caractéristiques des 6 ECR sont présentées en Annexe I.

Les résultats des premiers ECR : **CLOSURE I**, **RESPECT** et **PC TRIAL**, publiés en 2012 et 2013, comparant la fermeture percutanée du FOP à un traitement antithrombotique seul chez des patients ayant présenté un AVC cryptogénique sans autre cause retrouvée que le FOP étaient négatifs. Les 3 nouveaux essais : « **CLOSE**, **REDUCE** et **DEFENSE PFO** ont montré une nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral. »

L'essai **DEFENSE PFO** spécifique de AMPLATZER PFO OCCLUDER est décrit dans la partie « données spécifiques ».

L'essai **CLOSE**, réalisé dans le cadre d'un projet STIC (soutien aux techniques innovantes et coûteuses) est l'essai de meilleure qualité méthodologique. Il a eu lieu dans 32 centres en France et 2 en Allemagne. Il portait sur des patients âgés de 16 à 60 ans, ayant un antécédent d'AVC ischémique d'étiologie indéterminée récent (6 mois) et un FOP à haut risque : associé à un anévrisme du septum intra-auriculaire (ASIA) (excursion >10mm) ou un FOP avec shunt important (>30µbulles).

Son objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire (51 % de dispositifs AMPLATZER PFO OCCLUDER) suivie d'un traitement antiplaquettaire par rapport au traitement antiplaquettaire seul dans la prévention des AVC ischémiques récurrents et d'autre part de comparer le traitement anticoagulant au traitement antiplaquettaire.

Il a montré que la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire diminuait le risque de récurrence d'infarctus cérébral par rapport au traitement antiplaquettaire seul, chez des patients de moins de 60 ans ayant un AVC cryptogénique et un FOP associé soit à un ASIA soit à un shunt important (*i.e.* **HR 0,03 IC95% 0-0,26 p<0,001**) (critère de jugement principal). Aucune récurrence d'AVC n'est survenue après fermeture à un suivi moyen de 5,3 ans. La réduction absolue du risque de récurrence était d'environ **1% par an**, soit **1 AVC évité à 5 ans pour 20 patients** traités par fermeture.

La méta-analyse de Turc *et al.* des 6 ECR regroupant 3560 patients, a montré que la fermeture du FOP est associée à une **réduction de 64%** du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul (**RR=0,36, [IC95% 0,17-0,79] p=0,01, I²=58,7%**).

Les risques absolus de récurrences d'AVC étaient faibles : **0,29 ([IC95% 0,02-0,76] I²=83%) et 1,27 pour 100 patients-années ([IC95% 0,84-1,78] I²=53%)** respectivement dans le groupe fermeture du FOP et le groupe traitement médical standard soit une différence absolue de 1 pour 100 personnes-années. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour **prévenir 1 récurrence d'AVC pendant 1 patient-année était égal à 131 [IC95% 101-400]**.

L'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrence d'infarctus cérébral était plus important chez les patients ayant un FOP à haut-risque (**RR = 0.27, IC95% = 0.11-0.70**), c'est à dire associé à un ASIA ou à un shunt important, qu'en l'absence de ces caractéristiques (**RR = 0.80, IC95% = 0.43-1.47**). Aucune récurrence d'AVC n'est survenue après fermeture du FOP dans les essais CLOSE et DEFENSE PFO, dans lesquels seuls les patients à haut risque ont été inclus, contrairement aux autres essais qui ont inclus des patients ayant tous types de FOP, dans lesquels les taux de récurrence après fermeture restaient non négligeables et les récurrences parfois liées à des causes alternatives.

Le « position paper » européen et le consensus d'experts de la SFNV et SFC établis sur la base de données scientifiques publiées sont convergents et recommandent la fermeture du FOP en prévention secondaire chez des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP avec prise en compte du niveau de risque du FOP. Les préconisations françaises concernent les patients âgés de 16 à 60 ans ayant eu un infarctus cérébral récent associé à un FOP à haut risque, ce dernier étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. Les sociétés savantes françaises préconisent notamment une multidisciplinarité décisionnelle concernant le traitement de ces patients, la recherche d'une cause cardiaque d'infarctus cérébral par échocardiographie, l'intervention dans un centre expert en cardiologie interventionnelle structurée et l'information claire du patient sur les risques et les récurrences encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques fournies par le demandeur se composent de :

- Deux essais prospectifs contrôlés randomisés en ouvert spécifiques du dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER :

- L'essai **RESPECT** ayant fait l'objet de 2 publications en 2013⁹ et 2017¹⁸ et
- L'essai **DEFENSE PFO**¹¹
- La méta-analyse de Darmoch *et al.*¹⁹ de mars 2018 portant sur 5 des 6 ECR comparant la fermeture du FOP par rapport au traitement médical seul, avec des analyses en sous-groupes sur le dispositif AMPLATZER. Cette étude n'a pas été retenue pour les raisons suivantes :
 - la date de fin de recherche est antérieure à celle de la méta-analyse de TURC *et al.* de meilleur niveau de preuve et intégrée dans le « position paper » européen et le consensus français. Cette méta-analyse n'inclut donc pas l'essai DEFENSE PFO portant spécifiquement sur AMPLATZER PFO OCCLUDER publié en mai 2018.
 - la recherche n'est pas exhaustive et il n'est pas précisé si les analyses en sous-groupes étaient prévues *a priori* au protocole.

Essai contrôlé randomisé RESPECT (USA et Canada)

Résultats à 2 ans : étude de John D. Carroll *et al.* (2013)

Prolongation de l'étude : étude de Jeffrey L. Saver *et al.* (2017)

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (69 centres aux USA et Canada), contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert avec adjudication en aveugle des résultats. L'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par AMPLATZER PFO OCCLUDER par voie endovasculaire suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) par rapport au traitement médical seul (anticoagulants oraux ou antiplaquettaires) dans la prévention des AVC ischémiques récurrents.

Les patients inclus étaient âgés de moins de 60 ans, ayant eu un AVC ischémique cryptogénique dans les 270 jours, associé à un FOP identifié par échocardiographie transoesophagienne (ETO), **quelle que soit l'importance du shunt.**

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans :

- le groupe **AMPLATZER** (AMPLATZER PFO OCCLUDER) associé à un traitement médical : clopidogrel 75 mg pendant 1 mois et d'aspirine 81 à 325 mg pendant 5 mois, puis un antiplaquettaire laissé à la discrétion de l'investigateur ou
- le groupe **CONTROLE** (traitement médical seul) : 5 thérapies antithrombotiques étaient possibles au choix de l'investigateur : aspirine, warfarine, clopidogrel, aspirine + dipyridamole LP et aspirine + clopidogrel.

Le critère de jugement principal était composite combinant infarctus cérébral non fatal récidivant, infarctus cérébral fatal ou la survenue de décès précoce.

Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment la fermeture complète du FOP à 6 mois de suivi mesurée par échocardiographie et l'absence de récurrence d'AVC ischémique symptomatique non fatal ou de décès cardiovasculaire.

L'analyse principale de supériorité devait être effectuée dès que 25 évènements étaient observés sur la population en intention de traiter. La supériorité de la fermeture du FOP était démontrée si 19 évènements étaient observés dans le groupe contrôle. Une extension de la période de suivi de l'étude a été réalisée à la demande de la FDA en 2010.

¹⁸ Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep 14;377(11):1022-1032

¹⁹ Darmoch F, Al-Khadra Y, Soud M, Fanari Z, Alraies MC. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):162-169. doi: 10.1159/000487959. Epub 2018 Mar 29.

Résultats

Entre le 23/08/2003 et le 28/12/2011, 980 patients ont été inclus dont 499 randomisés dans le groupe AMPLATZER et 481 randomisés dans le groupe contrôle.

L'âge moyen des patients était de 46 ans. La majorité des patients avaient un shunt droit-gauche substantiel (>20 microbulles) (49%). Près d'un tiers des patients avaient un FOP associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire (36%).

Parmi les 499 patients randomisés dans le groupe AMPLATZER, 465 patients ont eu une implantation aboutie. Le taux de succès du dispositif, défini par la délivrance et la pose du dispositif, était de 99,1%. Le taux de succès de la procédure, défini par l'implantation sans hospitalisation lié à un évènement indésirable grave, était de 96,1%.

A 6 mois de suivi, 73% des patients dans le groupe fermeture du FOP ont eu une fermeture complète (shunt 0 : absence de bulle au repos et en Valsalva) et 93,5% une fermeture effective (shunt 0 ou 1 ; au plus 9 bulles au repos et en Valsalva).

Parmi les 980 patients inclus dans l'essai, les taux de suivi étaient de 87% à 2,1 ans (période de suivi initialement prévue) et de 73% à 5,9 ans (période d'extension).

Les résultats inhérents au critère de jugement principal-Infarctus cérébral non fatal récurrent, infarctus cérébral fatal, décès précoce- à 2 ans, en *intention de traiter* sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Groupe AMPLATZER (N=499)		Groupe contrôle (N=481)		Hazard Ratio	p
	Patients avec évènement n, (%)	Patients pour 100 patients-année	Patients avec évènement	Patients pour 100 patients-année		
Suivi médian : 2,1ans (IQR 1-4,1 ans)	9* (1,8%)	0,66	16* (3,3%)	1,38	0,49 [0,22-1,11]	NS

*Chaque évènement était un infarctus cérébral non fatal.

Au suivi médian de 5,9 ans (IQR 4,2-8 ans), 46 patients ont eu une récurrence d'infarctus cérébral non fatal : 18 dans le groupe fermeture du FOP (0,58 évènements pour 100 patients-année) et 28 dans le groupe contrôle (1,07 évènements pour 100 patients-année), respectivement HR : 0,55 [0,31-0,99].

Parmi les 46 patients récidivants, 33 (72%) avaient un AVC d'origine indéterminée selon la classification ASCOD²⁰ (10 dans le groupe fermeture du FOP vs 23 dans le groupe contrôle).

En termes de tolérance, 25 évènements indésirables graves ont été répertoriés dans le groupe fermeture du FOP en lien avec la procédure ou le dispositif de fermeture (cf. évènements indésirables, chapitre 4.1.1.3).

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en Annexe II.

Cette étude américaine contrôlée randomisée de grande ampleur a été réalisée chez des patients âgés de moins de 60 ans, ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP quelle que soit l'importance du shunt. Les résultats du critère de jugement principal ne montrent pas de différence statistiquement significative entre la fermeture du FOP associée à un traitement médical par rapport au traitement médical seul en

²⁰Adjudication des récurrences d'AVC en fonction de l'origine « déterminée » ou « non déterminée » selon la classification ASCOD: Classification étiologique des AVC : A : athérosclérose ; S : maladie des petites artères ; C : cardiopathies ; O : autres causes et D : dissection.

termes de récurrences d'infarctus cérébral à 2 ans de suivi (HR= 0,49 [0,22-1,11]). Les résultats de l'analyse à long terme ont une valeur exploratoire compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha global. A noter les limites de l'étude telles que la nature en ouvert, l'hétérogénéité de traitement du groupe contrôle et un taux d'attrition plus élevé dans le groupe contrôle.

Essai contrôlé randomisé DEFENSE PFO (Corée du Sud)

Méthode

L'étude DEFENSE PFO est prospective, multicentrique (2 centres en Corée du Sud), contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert. L'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par AMPLATZER PFO OCCLUDER par voie endovasculaire suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) par rapport au traitement médical (anticoagulants oraux ou antiplaquetitaires) dans la prévention des AVC ischémiques récurrents.

Les patients inclus avaient un antécédent d'AVC ischémique dans les 6 mois d'étiologie indéterminée, un score d'autonomie fonctionnelle (modified rankin scale : mRS) ≤ 3 et un **FOP à haut risque** associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire, un FOP avec hyper mobilité ou un FOP large ≥ 2 mm.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans :

- le groupe **AMPLATZER** (AMPLATZER PFO OCCLUDER) associé au traitement médical : aspirine 100mg/j + clopidogrel 75mg/j pendant au moins 6 mois puis traitement antiplaquettaire ou anticoagulant au choix de l'investigateur
- le groupe **contrôle** (traitement médical seul) : aspirine, aspirine et clopidogrel, aspirine et cilostazol ou warfarine.

Le critère de jugement principal était un critère composite incluant les AVC d'origine ischémique, les décès d'origine vasculaire, et des saignements majeurs-TIMI à 2 ans de suivi.

Résultats

Au total, 175 patients ayant un AVC cryptogénique avec FOP à haut risque ont été screenés dont 120 patients randomisés avec 60 patients dans chaque groupe.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 51,8 ans, le score mRS était ≤ 1 chez plus de 75% des patients, plus de la moitié des patients avaient un FOP avec shunt droit-gauche et 10% des patients avaient un FOP associé à un ASIA.

Parmi les patients du groupe AMPLATZER, 7 n'ont pas été implantés. Quatre patients du groupe contrôle ont eu un cross-over vers le groupe AMPLATZER.

La durée de suivi médian était de 2,8 ans (IQR 0,9-4,1 ans) dans les 2 groupes.

Les résultats du critère de jugement principal- AVC ischémique, décès d'origine vasculaire, saignements majeurs (TIMI)- en *intention de traiter* sont décrits dans le tableau suivant :

	Groupe AMPLATZER (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	p
Suivi médian : 2,8 ans (IQR 0,9-4,1 ans)	0	6* (12,9%) IC95% [3,2-22,6]	0,013

*Ces événements incluent un AVC ischémique (n=5), une hémorragie cérébrale (n=1) ; un saignement majeur TIMI (n=2) et un AIT (n=1)

Parmi les 5 récurrences d'AVC observés dans le groupe contrôle, 4 sont survenues chez des patients ayant un FOP associé à un ASIA.

Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir 1 AVC à 2 ans était égal à 10. Le hazard-ratio n'était pas renseigné dans cette étude.

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en Annexe II.

*Cette étude coréenne contrôlée randomisée bicentrique a été réalisée chez des patients ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à **haut risque**. Ces critères d'inclusion sont similaires à ceux de l'étude française **CLOSE**. Cette étude ayant été arrêtée précocement, ses résultats ne peuvent donner lieu à aucune interprétation : les effectifs dans chaque groupe étaient inférieurs au nombre de sujets calculés a priori. Par ailleurs, la méthode d'adjudication n'étant pas renseignée, un biais de mesure ne peut être exclu.*

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC décrit à partir de l'ensemble des essais randomisés : « des complications majeures liées au dispositif ou à la procédure rapportées chez 3% des patients et concernant des complications au point de ponction fémoral, la formation de thrombus cardiaque au niveau du dispositif, l'effusion péricardique avec tamponnade, la perforation cardiaque, la migration du dispositif, les endocardites et les embolies gazeuses. »

Les évènements indésirables décrits ci-dessous ont été pris en compte dans les éléments de preuve du consensus d'experts de la SFNV et de la SFC.

Essai CLOSE : Les évènements indésirables sont présentés dans le tableau suivant :

	Fermeture du FOP N=238	Bras contrôle N=235
Complication majeure ou fatale lié au dispositif ou à la procédure, n (%)	14 (5,9%)	NC
Hémorragie majeure ou fatale, n (%)	2 (0,8%)	5 (2,1%)
Fibrillation atriale ou flutter, n (%)	11* (4,6%)	2 (0,9%)
Au moins un évènement grave, n (%)	85 (35,7%)	78 (33,2%)

NC : non concerné

*Parmi les 11 cas de FA, 10 sont survenues dans le mois suivant la procédure. Aucun patient avec FA n'a eu de récurrence d'AVC. NC : Non concerné

Méta-analyse de Turc et al. : Les évènements indésirables sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Fermeture du FOP N=1844	Bras contrôle N=1867	RR (IC95%) p	I ²
Complications péri-procédurales majeures, n Incidence pour 100 patients traités [IC95%]	52 2,4% [IC 95% 1,03-4,25]	NC	NC	77%
Fibrillation auriculaire <i>de novo</i> , n Incidence pour 100 patients traités [IC95%]	93* 4,56% [IC 95% 3,58-5,63]	17/1667	4,33 [2,37-7,89] p<0,001	14%

NC : non concerné

*Parmi les 93 patients du bras fermeture du FOP ayant eu une FA *de novo*, 5 ont eu une récurrence d'AVC.

Le taux de complications péri-procédurales doit être interprété au regard de la forte hétérogénéité observée (I²=77%), liée à une différence de définition de ces complications au travers des études (les fibrillations atriales n'étaient pas toujours incluses).

Les FA *de novo* étaient considérées comme transitoires chez 2 patients sur 3 et survenant dans les 45 jours suivant la procédure. Il y avait peu de FA à long terme, toutefois les données à long terme étaient limitées.

Une analyse exploratoire (en sous-groupe) a montré que l'incidence de FA *de novo* était de 3,65 pour 100 patients traités pour les dispositifs à double disque de nitinol : AMPLATZER et FIGULLA et de 5,61 pour 100 patients traités avec d'autres dispositifs :

	Risque absolu (IC95%)
STARFLEX	5,02 [2,94-7,54]
AMPLATZER ou FIGULLA FLEX II	3,65 [2,48-5,01]
GORE HELEX ou CARDIOFORM	6,58 [4,45-9,31]
Autres dispositifs	5,17 [1,08-14,38]

Etudes RESPECT et DEFENSE PFO spécifiques de AMPLATZER PFO OCCLUDER

Vingt-cinq (25) évènements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure dans l'étude **RESPECT** à 5 ans de suivi sont répertoriés dans le tableau ci-dessous:

	Groupe AMPLATZER N=499	Groupe CONTROLE N=481
EIG de l'étude RESPECT (suivi à 5,9 ans)	n=25	0
Complications péri-procédurales	12	0
Allergie à un médicament	1	0
Fibrillation auriculaire	1	0
Perforation cardiaque	1	0
Thrombus cardiaque	1	0
Thrombose veineuse profonde	1	0
Effusion péricardique	1	0

	Groupe AMPLATZER N=499	Groupe CONTROLE N=481
EIG de l'étude RESPECT (suivi à 5,9 ans)	n=25	0
Tamponnade péricardique	2	0
Complication vasculaire majeure	2 hémorragies, 1 hématome	0
Réaction vaso-vagale	1	0
Complications liées au dispositif	13	0
Fibrillation auriculaire	1	0
Flutter auriculaire	1	0
Thrombus cardiaque	1	0
Oppression thoracique	1	0
Endocardite infectieuse	1	0
AVC ischémique	2	0
Embolie pulmonaire	2	0
Shunt résiduel nécessitant une fermeture	2	0
Sepsis	1	0
Tachycardie ventriculaire non soutenue	1	0

Les fibrillations auriculaires sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

	Groupe AMPLATZER N=499	Groupe contrôle N=481
Fibrillation auriculaire <i>de novo</i>	22* (4,4%) dont 7 patients avec une FA post-procédure. Les 15 autres ont une FA après la période péri-procédurale.	9** (1,9%)

*Parmi les 22 patients du groupe fermeture du FOP ayant eu une FA, 1 a eu une récurrence d'AVC

**Parmi les 9 patients du groupe contrôle ayant eu une FA, 3 ont eu une récurrence d'AVC

Sept décès dans le groupe fermeture du FOP et 11 dans le groupe contrôle sont rapportés en période post randomisation et ont été adjudiqués comme non liés à l'étude par le comité de validation.

Les évènements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure dans l'étude **DEFENSE PFO** sont répertoriés dans le tableau ci-dessous:

	Groupe AMPLATZER N=60	Groupe contrôle N=60
Complications péri procédurales majeures, n	2	0
Effusion péricardique, n	1	0
Pseudo anévrysme au site de ponction, n	1	0
Fibrillation auriculaire <i>de novo</i> , n (%)	2* (3,3%) dont 1 patient avec un FA à J1 après la procédure et 1 pendant le suivi	0

*Aucun des 2 patients ayant eu une FA n'a eu de récurrence d'AVC

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis janvier 2015 jusqu'à fin mai 2019, le demandeur a rapporté 76 évènements de matériovigilance dans le monde dont 5 en France.

Evènement de matériovigilance rapporté, n	Monde (hors France)	France
Déformation du dispositif	39	0
Embolisation	17	0
Evènement embolique	5	0
Thrombus	1	1
Shunt résiduel	1	0
Accident vasculaire cérébral	1	0
Dissection (sur le système de largage)	1	0
Perforation cardiaque	2	0
Effusion péricardique	0	1
Allongement de la procédure (due à une embolisation)	0	1
Douleur due à une inflammation	0	1
Décès à la suite d'un œdème pulmonaire aigu	0	1
Infarctus du myocarde	1	0
Problème dans la taille du choix du dispositif	1	0
Echec lors de l'insertion	1	0
Arythmie non spécifiée	1	0
Total	69	5

Au total,

Le « position paper » européen et les préconisations issues du consensus d'experts de la SFNV et SFC sont convergents et préconisent la fermeture du FOP en prévention secondaire chez des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP avec prise en compte du niveau de risque du FOP.

Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC recommande une fermeture du FOP chez les patients âgés de 16 à 60 ans ayant eu un AVC ischémique dans les 6 mois associé à un FOP à haut risque et ayant un lien de causalité très probable entre le FOP et l'infarctus cérébral.

Ces recommandations sont fondées sur les :

- Six ECR, réalisés en Europe et aux Etats-Unis, ayant évalué la fermeture du FOP par voie endovasculaire, comparativement au traitement antithrombotique en prévention des récurrences d'infarctus cérébral chez des patients ayant eu un AVC cryptogénique associé à un FOP.

D'après le consensus de la SFNV et de la SFC : « Contrastant avec les 3 premiers ECR négatifs : CLOSURE I, PC et RESPECT, les ECR récents CLOSE, DEFENSE PFO et GORE REDUCE [...] ont montré la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire associée au traitement médical comparativement au traitement médical seul pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral. » Dans les 2 essais : CLOSE et DEFENSE PFO ciblant les patients ayant un FOP à haut risque, aucune récurrence d'AVC n'était survenue après fermeture. Ces différences pourraient être notamment expliquées par des différences concernant la sélection des patients.

- La méta-analyse des 6 ECR confirmant la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire avec une réduction relative du risque de récurrence d'infarctus cérébral de 64% comparativement au traitement antithrombotique seul. Toutefois, la réduction absolue du risque de récurrence d'infarctus cérébral était de 1 pour 100 patients-années. Par ailleurs, elle suggère que l'effet de la fermeture du FOP était plus important chez les patients ayant un FOP à haut risque, c'est-à-dire associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire ou un shunt important.

Les bénéfices de la fermeture du FOP sont à mettre en balance avec la survenue de fibrillations auriculaires péri-procédurales, de nature transitoire et unique, chez la majorité des patients implantés.

Deux ECR sont spécifiques du dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER : RESPECT et DEFENSE PFO. Dans l'étude RESPECT, la supériorité de la fermeture du FOP avec AMPLATZER PFO OCCLUDER par rapport au traitement médical standard seul en termes de récurrences d'infarctus cérébral n'a pas été démontrée à 2 ans (critère de jugement principal). Les résultats à long terme de l'étude suggérant un bénéfice de la fermeture du FOP ont une valeur exploratoire. Dans l'étude DEFENSE PFO, la supériorité de la fermeture du FOP comparativement au traitement antithrombotique ne peut être démontrée au regard de l'arrêt précoce de cette étude.

Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC souligne l'importance d'une concertation multidisciplinaire neurocardiologique dans le choix du traitement accompagnée d'une information claire du patient.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En septembre 2019, un consensus d'experts de la SFNV et de la SFC concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP, a été publié. Ce consensus est fondé sur l'analyse des six essais cliniques randomisés et de leurs méta-analyses.

Le consensus positionne le traitement antithrombotique dans les situations suivantes :

- Anticoagulants oraux :
 - « Les anticoagulants oraux (AVK) semblent plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients ayant un FOP, bien que leur supériorité n'ait pas été formellement établie par des essais thérapeutiques. Leur efficacité par rapport à la fermeture n'est pas connue. Les données actuelles suggèrent que la différence d'efficacité entre les deux traitements est faible ;
 - Un traitement anticoagulant est préconisé en cas de maladie thromboembolique veineuse concomitante. La durée de ce traitement dépend du contexte de survenue et des facteurs favorisant de récurrence (voir recommandations sur la durée du traitement anticoagulant après thrombose veineuse ou embolie pulmonaire) ;
 - Un traitement anticoagulant oral par AVK au long cours peut être envisagé en cas de contre-indication à, ou de refus par le patient d'une fermeture du FOP (dont l'indication est justifiée), en l'absence de risque hémorragique élevé. Il n'existe pas de données sur les anticoagulants oraux directs dans cette indication. Un traitement anticoagulant oral peut aussi être envisagé en prévention des récurrences précoces en attente d'une fermeture du FOP, notamment chez les patients ayant un FOP et un ASIA, mais le bénéfice des anticoagulants par rapport aux antiplaquettaires n'est pas connu. »
- Antiplaquettaires :
 - « Un traitement antiplaquettaire est préconisé après la fermeture du FOP sous forme d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine (75mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pendant 3 mois, puis d'une monothérapie au long cours par l'un de ces médicaments. La durée de ce traitement n'est pas connue. Dans l'attente d'autres données, nous préconisons une durée d'au moins 5 ans ;
 - En l'absence d'indication à une fermeture du FOP ou à un traitement anticoagulant. »

La fermeture du FOP est recommandée chez les patients répondant aux critères suivants :

- « Age de 16 à 60 ans ;
- Ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois), (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire) ;
- Avec un FOP associé à un ASIA (> 10 mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles (un shunt important a été défini selon les études par le passage de > 20 , 25 ou 30 microbulles) ou un diamètre ≥ 2 mm ;
- Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. »

Pour les patients ne répondant pas strictement aux critères définis ci-dessus, il est précisé que « la décision doit être prise chez un patient clairement informé des incertitudes et de l'absence de preuve concernant le bénéfice de la fermeture dans leur cas et de l'existence d'autres options thérapeutiques. Il s'agit principalement des patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Age > 60 ans ;
- AIT ;
- Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois ;
- Séquelle à l'imagerie d'un infarctus asymptomatique ;
- Infarctus sévère (Rankin ≥ 3) ;
- Autre cause associée d'infarctus cérébral ;
- FOP ≤ 20 μ bulles (sans ASIA)

- Patient nécessitant un traitement anticoagulant au long cours pour une autre raison ;
- Femme enceinte »

Les éléments suivants sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique :

- « Caractéristiques du FOP : FOP+ASIA, FOP > 20 μ bulles ou $\geq$ 2mm, valve d'Eustachi, réseau de Chiari ;
- Caractéristiques du patient : Age du patient et présence de facteurs de risque vasculaire (i.e. hypertension artérielle, diabète, tabac), score RoPE²¹ ;
- Caractéristiques de l'AVC : Infarctus cérébral compatible avec une origine embolique à l'imagerie cérébrale, confirmation du diagnostic d'AIT par un neurologue vasculaire, éventuellement en concertation avec un autre spécialiste neurovasculaire en cas de doute, récurrence de l'infarctus cérébral sous traitement antithrombotique ;
- Arguments indirects en faveur d'un mécanisme d'embolie paradoxale : présence d'une maladie thromboembolique ou de circonstances favorisant une thrombose veineuse (état d'hypercoagulabilité, immobilisation prolongée, précession de l'infarctus cérébral par un équivalent de manœuvre de Valsalva ou gradient de pression droit-gauche augmentant de manière continue (hypertension artérielle pulmonaire chronique). »

Au vu des données disponibles, la Commission estime que les dispositifs de fermeture du FOP dont AMPLATZER PFO OCCLUDER fait partie ont un intérêt pour la prise en charge des patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ($\leq$ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA (> 10mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles ou un diamètre $\geq$ 2mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la fermeture du FOP par voie endovasculaire avec le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER dans la prise en charge des patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ($\leq$ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA (> 10mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles ou un diamètre $\geq$ 2mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

La Commission recommande l'inscription de l'acte CCAM (DASF005) dans l'indication de prévention secondaire des récurrences d'AVC.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'infarctus cérébral est une pathologie grave, susceptible d'entraîner un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital des patients concernés.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le foramen ovale perméable est un conduit entre les deux oreillettes du cœur qui se ferme habituellement après la naissance, lorsque le gradient de pression inter-auriculaire s'inverse.

²¹ Le score RoPE a été développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral.

Chez 25% des personnes, le FOP reste perméable toute la vie permettant un shunt inter-auriculaire droit-gauche²².

Le FOP peut être découvert de façon fortuite chez environ 40% des patients de moins de 55 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique, c'est à dire sans autre cause identifiée²². La présence d'un ASIA associé au FOP, d'un shunt important ou d'une ouverture importante du FOP (FOP dits à « haut risque ») augmente la probabilité d'une relation causale entre le FOP et l'infarctus cérébral²³.

L'imputabilité d'un FOP à un infarctus cérébral est déterminée par le score RoPE. Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que le taux de facteurs de risques est faible et qu'il existe un infarctus cortical. Toutefois ce score ne permet pas de déterminer le risque de récurrence d'AVC.

L'étude prospective FOP-ASIA (n=581) portant sur des patients âgés de 55 ans ayant un infarctus cérébral sans cause identifiée a montré que les patients ayant un FOP et un ASIA ont un risque de récurrence 4 fois plus élevé que les patients ayant un FOP isolé, quelle que soit l'importance du shunt²⁴.

Le mécanisme des infarctus cérébraux supposé est l'embolie paradoxale c'est à dire un embolie à point de départ veineux migrant dans la circulation systémique au travers du FOP. L'anévrisme du septum auriculaire favorise l'ouverture du FOP, en augmentant le diamètre et favorise le flux venant de la veine cave inférieure. L'hypothèse d'une formation d'un thrombus intracardiaque dans le tunnel du FOP a aussi été invoquée.²²

04.2.3. IMPACT

D'autres dispositifs de fermeture du FOP sont inscrits sous ligne générique sur la LPPR. Dans ce contexte, le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER répond à un besoin thérapeutique déjà couvert, dans les situations cliniques de prévention secondaire du risque de récurrence d'AVC des patients ayant un antécédent d'AVC de cause indéterminée associé à un FOP.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les dispositifs de fermeture du FOP dont AMPLATZER PFO OCCLUDER fait partie ont un intérêt de santé publique, compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les accidents vasculaires cérébraux.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante : Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA ($> 10\text{mm}$) ou à un shunt droit-gauche $> 20 \mu\text{bulles}$ ou un diamètre $\geq 2\text{mm}$. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

²² Foramen ovale perméable, anévrisme du septum interauriculaire et infarctus cérébral crypto génique : étude CLOSE. J-L Mas. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 3-4, 573-584, séance du 13 mars 2018

²³ Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke. 1993;24(12):1865-73.

²⁴ Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Eng J Med. 2001;345(24):1740-6

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Encadrement :

Une concertation multidisciplinaire définie selon les modalités suivantes est recommandée :

- Toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP doit être prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique, réunissant les expertises nécessaires ; neurovasculaire, échocardiographie et cardiologie interventionnelle ;
- Le neurologue a pour responsabilités de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral probablement attribuable à un FOP, en s'assurant que le bilan diagnostique et étiologique a été conforme aux standards en vigueur. Le neurologue précisera si les caractéristiques de l'infarctus sont compatibles avec un mécanisme embolique et s'il existe des antécédents d'infarctus cérébral ;
- L'échographiste a pour responsabilités : (1) de confirmer le diagnostic de FOP et d'ASIA selon les indications; (2) de préciser la présence ou non d'une autre source cardiaque ou aortique potentielle d'embolie cérébrale ;
- Le cardiologue interventionnel juge de la faisabilité et des risques de l'intervention et garantit que l'intervention sera réalisée selon les modalités d'utilisation et de prescription ;
- Le patient est informé précisément des risques et bénéfices (en termes de risque absolu et de risque relatif de récurrence) encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques et est engagé dans la décision partagée ;
- Cette réunion de concertation pluridisciplinaire donne lieu à un compte-rendu validé par l'ensemble des intervenants et diffusé aux médecins référents du patient.»

La fermeture du FOP doit être réalisée dans un centre expert en cardiologie interventionnelle structurelle dès que l'état neurologique le permet :

- Cette intervention doit être faite dans des centres experts en cardiologie interventionnelle structurelle, comportant une unité de soins intensifs cardiologiques, et proche d'une structure de chirurgie cardiaque ;
- Les opérateurs sont considérés comme autonomes après la fermeture de 20 FOP avec au moins 10 dispositifs de même type ;
- Une fois formé, chaque opérateur doit assurer un minimum de 10 procédures par an.

Les auteurs préconisent les modalités d'implantation suivantes :

- L'implantation est réalisée sous anesthésie générale avec ETO ou sous anesthésie locale avec une échocardiographie intracardiaque. L'utilisation de l'échocardiographie transthoracique seule n'est pas toujours optimale mais peut être utilisée dans des centres expérimentés.

Les modalités de suivi des patients sont les suivantes :

- Une bithérapie antiplaquettaire pendant 3 mois suivi d'une monothérapie par aspirine pendant au moins 5 ans ;
- Un examen clinique, un électrocardiogramme 12 dérivations et une ETT avec contraste doivent être réalisés à 1 et 12 mois ;
- Une ETO en cas de suspicion de déplacement ou de thrombose du dispositif à l'ETT, de suspicion d'endocardite ou de récurrence d'AVC ou d'AIT.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Parmi les essais randomisés comparant la fermeture du FOP au traitement médical, seule l'étude CLOSE, réalisée dans le cadre d'un STIC et portant sur tous types de dispositifs de fermeture, permet de démontrer formellement la supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antiplaquettaire seul, en termes de récurrences d'AVC chez les patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP à haut risque.

D'autres dispositifs de fermeture du FOP sont inscrits sous ligne générique sur la LPPR.

Les dispositifs de fermeture du FOP sont pris en charge sur la LPPR, sans restriction d'indication. Les comparateurs retenus sont donc les autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous le code 3121030.

06.2. NIVEAUX D'ASA

L'essai CLOSE, de plus haut niveau de preuve et portant sur tous types de dispositifs de fermeture, montre que la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire diminue le risque de récurrence d'infarctus cérébral comparativement à un traitement antiplaquettaire seul chez les patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP associé soit à un ASIA, soit à un shunt important.

Néanmoins, aucune donnée comparant le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER aux autres dispositifs de fermeture en prévention secondaire de récurrences d'AVC n'est disponible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous le code 3121030.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. La Commission prendra également connaissance des données sur le risque de fibrillations atriales et de récurrences d'AVC après la mise en place d'un système de fermeture du foramen ovale perméable.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients d'âge ≤ 60 ans ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à haut risque.

En France, en 2014, 163 251 patients domiciliés en France ont eu une hospitalisation complète pour maladie cérébrovasculaire, dont 110 438 pour AVC, tous âges²⁵. Les AVC ischémiques constituant 80% des AVC, il est estimé à 88 350, le nombre de patients atteints d'AVC ischémiques en 2014 en France.

Parmi ces patients, la proportion de patients âgés de 18 à 65 ans est de 30%. Il est donc estimé à 26 505 patients ayant un AVC ischémique âgés de 18 à 65 ans.

D'après l'étude de Li L. *et al.* portant sur 226 patients atteints d'AVC ischémique et âgés de moins de 55 ans, 48% avaient un AVC cryptogénique²⁶. Dans l'étude de Lechat *et al.*, la prévalence du FOP pouvait atteindre 54% des patients ayant un infarctus cryptogénique²⁷.

Ainsi, le nombre de patients ayant un FOP et un AVC ischémique cryptogénique s'élève à 6 870 patients en France.

Dans l'essai RESPECT portant sur les patients ayant tous types de FOP, 49% avaient un shunt substantiel (> 20 μ bulles) et 36% avaient un FOP associé à un ASIA.

Ainsi, la population correspondant aux patients d'âge ≤ 60 ans ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à haut risque s'élève au maximum à 3 370 patients.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation a été effectuée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer le nombre de dispositifs posés en milieu hospitalier et le nombre et la nature des actes correspondant à la pose de ces dispositifs. La sélection a porté sur l'ensemble des dispositifs pris en charge sur la LPP, en 2018, sous le code unique : 3121030. Au total, 3 739 dispositifs inscrits sur la ligne générique correspondant aux implants exovasculaires de malformations congénitales ont été implantés. 3 497 actes sont associés à la pose de ces dispositifs dont **1 900 associés à l'acte de fermeture du FOP (DASF005)**.

Au total, la population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication : prévention secondaire de récurrences d'AVC est de l'ordre de **3 000 patients par an**.

²⁵ Santé publique France. Accident vasculaire cérébral. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/donnees/#tabs>

²⁶ Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, *et al.* Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* sept 2015;14(9):903-13

²⁷ Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988 May 5;318(18):1148-52.

ANNEXE 1 : Caractéristiques des six essais cliniques randomisés comparant la fermeture du FOP au traitement antithrombotique

ECR	Patients N	Age (ans) moyenne	Délai d'inclusion (mois)	Caractéristiques du FOP	Comparaison	Dispositif de fermeture	Suivi (ans)	AVC récidivant, N HR [IC95%]	FA <i>de novo</i> %
CLOSURE 1 (2012)	909	18-60 46	< 6	Petit : 47,1% Modéré ou important : 52,9%	Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique*	STARFLEX	2	12 vs 13 0,9 [0,4-1,98] <i>p=NS</i>	5,7 vs 0,7
PC Trial (2013)	414	<60 44,5	Médiane 4,4	Petit : 34,4% Modéré : 43,9% Important : 21,7%	Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique*	AMPLATZER PFO OCCLUDER	4,1	1 vs 5 0,2 [0,02-1,72] <i>p=NS</i>	2,9 vs 0
RESPECT (2013, 2017)	980	18-60 45,9	< 9	Petit : 22,7% Modéré : 26,4% Important : 48,8%	Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique*	AMPLATZER PFO OCCLUDER	2,1 5,9	9 vs 16 0,49 [0,2-1,1] <i>p=NS</i> 18 vs 28 0,55 [0,3-0,99]	4,4 vs 1,9
CLOSE (2017)	663	16-60 43,4	< 6	FOP+ASIA (>10 mm) FOP important (>30µb)	Fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire	Tous types de dispositifs : AMPLATZER PFO OCCLUDER (51%)	5,3	0 vs 14 0,03 [0-0,26] <i>p<0,001</i> NNT pour prévenir 1 AVC à 5 ans = 20	4,6 vs 0,9
REDUCE (2017)	664	18-<60 45,2	< 6	Petit : 19% Modéré : 40% Important : 41%	Fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire	GORE REDUCE	3,2	6 vs 12 0,23 [0,09-0,62] <i>p=0,002</i>	6,6 vs 0,4
DEFENSE PFO (2018)	120	18-80 51,8	< 6	FOP+ASIA FOP ≥ 2mm	Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique*	AMPLATZER PFO OCCLUDER	2,8	0 vs 6 HR non connu	3,3 vs 0

* les patients du groupe antithrombotique ont reçu un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant suivant le choix du médecin en charge du patient jusqu'à la fin de l'étude

ANNEXE II : Résumés tabulés

Référence	Etude RESPECT Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1092-100 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1022-1032
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique (69 centres aux USA et Canada), contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert avec adjudication en aveugle des résultats.
Date et durée de l'étude	Suivi clinique à 2 ans prévu dans la version initiale du protocole en juin 2003 ; Extension de suivi (amendement au protocole en novembre 2010) : jusqu'à décision de la FDA. Gel de base des données à long terme au 31 mai 2016.
Objectif de l'étude	L'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par AMPLATZER PFO OCCLUDER par voie endovasculaire suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) par rapport au traitement médical standard (anticoagulants oraux ou antiplaquettaires) dans la prévention des AVC ischémiques récurrents.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - patients âgés de moins de 60 ans ayant eu un AVC ischémique cryptogénique dans les 270 jours précédant l'inclusion associé à un FOP identifié par ETO. L'AVC cérébral était défini par un déficit neurologique focal dont l'origine était présumée en rapport avec une ischémie focale et des symptômes durant soit plus de 24h, soit moins de 24h mais associés à une nouvelle lésion dans un territoire compatible en IRM ou scanner cérébral. Principaux critères de non inclusion : - mécanismes d'AVC autre qu'une embolisation paradoxale (maladie des gros vaisseaux ; cardiopathie emboligène ; infarctus lacunaire, hypercoagulabilité artérielle)
Cadre et lieu de l'étude	USA et Canada
Produits étudiés	<u>Groupe fermeture du FOP</u> : Les patients ont débuté un traitement par aspirine 24h avant la procédure ± prophylaxie antibiotique. Fermeture par AMPLATZER PFO OCCLUDER suivi d'un traitement antithrombotique constitué de clopidogrel 75mg + aspirine 81 à 325mg pendant 1 mois suivi d'une monothérapie par aspirine pendant 5 mois puis le traitement antiplaquettaire était laissé au choix de l'investigateur jusqu'à la fin de l'étude. La fermeture du FOP complète du FOP était définie par un shunt de grade 0 et une fermeture effective par un shunt de de grade 0 ou 1. <u>Groupe traitement médical seul</u> : 5 thérapies antithrombotiques possibles au choix de l'investigateur : aspirine, warfarine, clopidogrel, aspirine + dipyridamole LP et aspirine + clopidogrel (cette dernière association a été enlevée en 2006).
Critère de jugement principal	Critère de jugement principal composite combinant : - Infarctus cérébral non fatal ; - Infarctus cérébral fatal ; - Décès précoce (dans les 30 jours après l'implantation ou dans les 45 jours après la randomisation pour le groupe fermeture du FOP ou dans les 45 jours après la randomisation pour le groupe traitement médical seul).
Critères de jugement	Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : - Fermeture complète du FOP sur l'ETO à 6 mois de suivi ;

secondaires non hiérarchisés	- Absence de récurrence d'infarctus cérébral symptomatique non fatal ou de décès cardiovasculaire ; - Absence d'AIT.
Taille de l'échantillon	L'analyse principale initiale devait intervenir après l'observation de 25 événements. La supériorité était démontrée si 19 événements avaient lieu dans le groupe contrôle. Le calcul d'échantillon dépendait du taux d'événements observés. 304 patients devaient être randomisés par groupe en tenant compte d'une réduction de risque en faveur de la fermeture du FOP de 75% avec un taux d'événement principal de 1% dans le groupe fermeture du FOP et de 4,3% dans le groupe contrôle ²⁸ à 2 ans de suivi pour atteindre une puissance de 80% avec un risque de 1ère espèce à 5% suivant un test bilatéral.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 dans le bras fermeture du FOP ou traitement médical seul. Le mode de randomisation n'était pas décrit. Stratification sur le centre, le traitement médical avant randomisation et la présence d'un anévrisme du septum inter auriculaire.
Méthode d'analyse des résultats	Suivi ETO à 6 mois ; Suivi clinique après la procédure (pour le groupe fermeture du FOP) à 1, 6, 12, 18 et 24 mois par le biais d'un questionnaire validé pour identifier les symptômes d'un AVC ou AIT potentiels. Suivi clinique étendu jusqu'à décision de la FDA (environ 8 ans) suite à l'amendement du protocole en 2010. Adjudication des résultats par un comité indépendant. Populations d'analyse du critère de jugement principal (prévues <i>a priori</i>) : <u>Intention de traiter</u> : correspondant à l'ensemble des patients randomisés ; <u>Per protocol</u> : correspondant aux patients ayant reçu le traitement alloué ; <u>Selon le traitement reçu</u> : correspondant aux patients ayant reçu un traitement approuvé par le protocole, ayant adhéré au traitement médical mandaté par le protocole et ayant été classés selon le traitement reçu Courbes de survie réalisées selon l'analyse de Kaplan Meier avec analyse de la différence entre les groupes par le test du Log-Rank. Hazard Ratio et analyse par modèle de COX. Populations d'analyse des critères secondaires : <u>Intention de traiter</u>. Comparaison des taux de complications majeures par test de Fisher. Analyses <i>post hoc</i> à valeur exploratoires : - Analyses des données manquantes ; - Analyses en sous-groupes pour évaluer l'effet des covariables sur le critère de jugement principal ; - Analyse finale à long terme réalisée sur la population en intention de traiter avec absence de contrôle de l'inflation du risque alpha. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées pendant le suivi à long terme sans planification du seuil de significativité.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	980 patients inclus dont 499 patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP et 481 dans le groupe traitement médical seul. Parmi les 980 patients inclus : -467/499 (94%) patients ont eu une tentative d'implantation, 465/499 patients ont eu une implantation aboutie dans le groupe fermeture du FOP
Durée du suivi	Analyse prévue initialement au protocole: Suivi médian de 2,1 ans [1-4,1] Extension d'analyse : Suivi médian de 5,9 ans [4,2-8]

²⁸ Lee JY, Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Kang DW *et al.* Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. Am J Cardiol. 2010 Jul 1;106(1):129-34.

	Parmi les 980 patients inclus, les taux de perdus de vue étaient : A 2,1 ans, de : - 9,2% de sortie d'étude dans le groupe AMPLATZER ; - 17,2% de sortie d'étude dans le groupe traitement standard A 5,9 ans (extension de l'étude) : - 21% de sortie d'étude dans le groupe AMPLATZER ; - 33% de sortie d'étude dans le groupe traitement standard				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Le temps médian entre l'AVC ischémique et la randomisation était de 120 jours [74-179].				
	Principales caractéristiques initiales des patients :				
		Fermeture du FOP (n=499)	Traitement médical seul (n=481)	Tous les patients (N=980)	
	Age (ans)	45,7 ± 9,7	46,2 ± 10,0	45,9 ± 9,9	
	Sexe masculin	268 (53,7%)	268 (55,7%)	536 (55%)	
	Antécédents médicaux				
	Diabète	33 (6,6%)	40 (8,3%)	73 (7,4%)	
	HTA	158 (31,7%)	150 (31,2%)	308 (31,4%)	
	Fumeurs	75 (15%)	55 (11,4%)	130 (13,3%)	
	Antécédents d'AIT	58 (11,6%)	61 (12,7%)	119 (12,1%)	
	Antécédents d'AVC	53 (10,6%)	51 (10,6)	104 (10,6%)	
	FOP				
	Grades du shunt droit-gauche* au repos ou pendant la méthode de Valsalva				
	Grade 1	108 (21,6%)	114 (23,7%)	222 (23%)	
	Grade 2	138 (27,7%)	121 (25,2%)	259 (26%)	
	Grade 3	247 (49,5%)	231 (48%)	478 (49%)	
	Anévrisme du septum interauriculaire	180 (36,1%)	169 (35,1%)	349 (36%)	
	Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou quantité et % La taille du shunt est gradée selon le nombre de microbulles (grade 1 : 1 à 9 µbulles ; grade 2 : 10 à 20 µbulles et grade 3 >20µbulles) ; Un anévrisme était défini par une excursion phasique ≥ 10mm.				
	Dans le bras <u>fermeture du FOP</u> : Le taux de succès du dispositif, défini par la délivrance et pose du dispositif, était de 99,1%. Le taux de succès de la procédure, défini par l'implantation sans hospitalisation lié à un événement indésirable grave, était de 96,1% Le temps moyen de la procédure était 51,9 ± 28,6 min.				
	Dans le bras <u>contrôle</u> : aspirine (46,5%), warfarine (25,2%), clopidogrel (14%), aspirine + dipyridamole LP (8,1%), aspirine + clopidogrel (6,2%) L'analyse principale sur la population en intention de traiter est la suivante				
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Groupe fermeture du FOP (N=499)		Groupe contrôle (N=481)	
		Evnmnts N (%)	Evnmnts pour 100 patients-années	Evnmnts N (%)	Evnmnts pour 100 patients-années
	Suivi médian: 2,1ans	9 (1,8%)	0,66%	16 (3,3%)	1,38%
					0,49 [IC95% : 0,22-1,11] NS

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Analyse à long terme</u> : au suivi médian de 5,9 ans (IQR 4,2-8 ans), 46 patients ont eu une récédive d'infarctus cérébral non fatal : 18 dans le groupe fermeture du FOP (0,58 évènements pour 100 patients-année) et 28 dans le groupe contrôle (1,07 évènements pour 100 patients-année) ; respectivement HR : 0,55 [0,31-0,99]. Chaque évènement était un infarctus cérébral non fatal. Parmi les 46 patients récidivants, 33 (72%) avaient un AVC d'origine indéterminée selon la classification ASCOD (10 dans le groupe fermeture du FOP vs 23 dans le groupe contrôle).				
	Une analyse de sensibilité n'a pas montré d'interaction entre le temps et l'effet du traitement (p=0,64)				
	L'analyse en sous-groupe suggère un bénéfice de la fermeture du FOP chez les patients ayant un anévrisme du septum inter-auriculaire ou d'un shunt de grande taille.				
	<u>Fermeture du FOP</u> : A 6 mois de suivi, 73% des patients dans le groupe fermeture du FOP ont eu une fermeture complète (shunt 0 : absence de bulle au repos et en Valsalva) et 93,5% une fermeture effective (shunt 0 ou 1 ; au plus 9 bulles au repos et en Valsalva).				
	Critères de jugement secondaires	Suivi	Groupe fermeture du FOP (N=499)	Groupe contrôle (N=481)	HR
	<u>AIT</u>	2 ans	Non décrits		0,89 [0,31-2,54]
		5 ans	17 (3,4%)	23 (4,8%)	0,64 [0,34-1,20]
Effets indésirables	Evènements indésirables graves à 5 ans : - liés à la procédure : 12 (2,4%) dont 1 fibrillation auriculaire, 1 perforation cardiaque, 1 thrombus cardiaque, 1 effraction péricardique, 2 tamponnades péricardiques. - liés au dispositif : 13 (2%) dont 1 flutter auriculaire, 1 thrombus cardiaque, 2 infarctus cérébraux, 2 embolies pulmonaires et 1 endocardite infectieuse. - sept décès dans le groupe fermeture du FOP et 11 dans le groupe contrôle sont rapportés en période post randomisation et ont été adjudiqués comme non liés à l'étude par le comité de validation				
	Le taux de saignements majeurs était numériquement similaire entre le bras fermeture du FOP et le bras contrôle (0,61 pour 100 patients année vs 0,59 pour 100 patients année). Les taux d'embolies pulmonaires (0,41 pour 100 patients-année vs 0,11 pour 100 patients-année) et de thromboses veineuses (0,16 pour 100 patients-année vs 0,04 pour 100 patients-année) étaient numériquement plus importants dans le bras fermeture vs bras contrôle.				
Commentaires	<u>Etude financée par AGA Medical (le fabricant) ;</u> <u>Etude en ouvert avec risque de biais de mesure ;</u> <u>Mode de randomisation non décrit ;</u> <u>Pas d'évaluation en aveugle des résultats, seule l'adjudication est en aveugle ;</u> <u>Analyse en intention de traiter adéquate ;</u> <u>Traitement médical reçu non contrôlé ;</u> <u>Amendement au protocole en novembre 2010 : Extension de suivi jusqu'à décision de la FDA mais pas de planification du seuil de significativité dans l'analyse finale à long terme ;</u> <u>Taux de patients avec un FOP associé à un ASIA : 36% dans le bras fermeture du FOP et 35% dans le bras contrôle.</u>				

Référence	Etude DEFENSE PFO Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2335-2342
Type de l'étude	Etude prospective, bicentrique (Corée du Sud), contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert
Date et durée de l'étude	Inclusion entre septembre 2011 et octobre 2017 Suivi clinique prévu à 2 ans
Objectif de l'étude	L'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par AMPLATZER PFO OCCLUDER par voie endovasculaire suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) par rapport au traitement médical standard (anticoagulants oraux ou antiplaquettaire) dans la prévention des AVC ischémiques récurrents.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - patients âgés de 18 à 80 ans ayant eu un AVC ischémique dans les 6 mois précédant l'inclusion sans autre cause qu'un FOP à haut risque avec shunt droite-gauche. Principaux critères de non inclusion : - patients ayant une sténose d'au moins 50% ou une occlusion d'un vaisseau majeur ; - patient avec antécédent d'AVC résultant d'une maladie occlusive des petits vaisseaux définie par la présence d'un petit infarctus profond (<1,5 cm de diamètre) ou d'un syndrome lacunaire clinique typique ; - patient avec antécédent d'infarctus du myocarde ou angor instable ; - contre-indication au traitement antiplaquettaire La FOP à haut risque était défini par la présence d'un FOP associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire (excursion phasique $\geq$ 15mm) ou avec hyper mobilité (excursion phasique $\geq$ 10mm) ou un FOP large $\geq$ 2mm détecté par échographie transoesophagienne. L'évaluation des caractéristiques morphologiques du septum auriculaire et du shunt droit-gauche a été réalisée par échographie transoesophagienne pendant la manœuvre de Valsalva.
Cadre et lieu de l'étude	Deux centres en Corée du Sud. Patients hospitalisés.
Produits étudiés	Groupe <u>fermeture du FOP</u> : Le dispositif de fermeture du FOP utilisé était AMPLATZER PFO OCCLUDER implanté par des cardiologues interventionnels. Le traitement anti thrombotique était la bithérapie antiplaquettaire : clopidogrel 75mg/j et aspirine 100 mg/j pendant au moins 6 mois, l'investigateur pouvant choisir de continuer avec une monothérapie antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant à l'issu de ces 6 mois. Groupe <u>traitement médical standard</u> : thérapie antithrombotique au choix de l'investigateur : monothérapie (aspirine 100mg) ou bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine 100mg + clopidogrel 75mg ; aspirine 100 mg + cilostazol 200 mg) ou anticoagulation (warfarine).
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal évalué à 2 ans était un critère composite combinant : - AVC ischémique ; - Décès vasculaires ; - Hémorragies majeures selon la classification TIMI.
Critère(s) de jugement	Les critères de jugement secondaires étaient les suivant : - Les critères individuels du critère principal composite ;

secondaire(s) non hierarchisés	- AVC ischémique asymptomatique détecté par IRM 6 mois après la randomisation.																					
Taille de l'échantillon	210 patients devaient être randomisés (105 dans chaque groupe) en tenant compte d'un taux d'évènement principal de 4% dans le groupe fermeture du FOP et de 15% dans le groupe contrôle ²⁹ pour atteindre une puissance de 80% avec un risque de 1ère espèce à 5% suivant un test bilatéral et considérant un taux d'attrition de 10%.																					
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par Internet selon un ratio 1 :1 dans le bras fermeture du FOP par AMPLATZER PFO OCCLUDER ou dans le bras traitement médical standard seul. Pas de stratification en fonction du centre ou des caractéristiques morphologiques du FOP.																					
Méthode d'analyse des résultats	Données cliniques enregistrées par les investigateurs du centre. Populations d'analyse du critère de jugement principal : <u>Intention de traiter (ITT)</u> : incluant tous les patients randomisés ; <u>Per protocole (PP)</u> : incluant les patients ayant reçu le traitement alloué, adhérant au traitement médical mandaté sans déviation majeure au protocole. Courbes de survie réalisées selon l'analyse de Kaplan Meier avec analyse de la différence entre les groupes par test du Log-Rank.																					
RESULTATS																						
Nombre de sujets analysés	120 patients randomisés dont 60 dans le bras fermeture du FOP et 60 dans le bras traitement médical seul. Parmi les 120 patients randomisés : - 7 patients ont refusé l'implantation dans le bras fermeture du FOP et 53/60 étaient inclus dans la population en <i>per protocol</i> ; - 4 patients du groupe contrôle ont eu un cross over dans le groupe fermeture du FOP et 56/60 étaient inclus dans la population en <i>per protocol</i> .																					
Durée du suivi	Un jour après la procédure, une ETO a été réalisée pour vérifier le grade du shunt résiduel. Suivi clinique à 1, 3, 6, 12 et 24 mois par l'investigateur du centre. Suivi par imagerie IRM 6 mois après la randomisation dans les 2 groupes pour détecter la présence d'un AVC ischémique asymptomatique. Médiane de suivi = 2,8 ans [0,9-4,1] dans les 2 groupes Le suivi IRM était disponible pour 72 patients à 6 mois dans les 2 groupes.																					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Le délai entre l'AVC et la randomisation n'est pas renseigné. Principales caractéristiques initiales des patients : <table><thead><tr><th></th><th>Groupe Fermeture du FOP N=60</th><th>Groupe traitement médical N=60</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (ans)</td><td>49 ± 15</td><td>54 ± 12</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>33 (55%)</td><td>34 (57%)</td></tr><tr><td>AVC</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Circulation antérieure</td><td>28 (47%)</td><td>34 (57%)</td></tr><tr><td>Score mRS</td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤1</td><td>47 (78%)</td><td>45 (75%)</td></tr></tbody></table>		Groupe Fermeture du FOP N=60	Groupe traitement médical N=60	Age (ans)	49 ± 15	54 ± 12	Sexe masculin	33 (55%)	34 (57%)	AVC			Circulation antérieure	28 (47%)	34 (57%)	Score mRS			≤1	47 (78%)	45 (75%)
	Groupe Fermeture du FOP N=60	Groupe traitement médical N=60																				
Age (ans)	49 ± 15	54 ± 12																				
Sexe masculin	33 (55%)	34 (57%)																				
AVC																						
Circulation antérieure	28 (47%)	34 (57%)																				
Score mRS																						
≤1	47 (78%)	45 (75%)																				

²⁹ Lee JY, Song JK, Song JM, Kang DH, Yun SC, Kang DW *et al.* Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. Am J Cardiol. 2010 Jul 1;106(1):129-34.

	2 ou 3	13 (22%)	15 (25%)	
	Caractéristiques morphologiques du FOP			
	Pas de shunt	25 (42%)	26 (43%)	
	Shunt droit-gauche	31 (52%)	34 (57%)	
	Shunt gauche-droit	3 (5,0)	0 (0,0)	
	Shunt bidirectionnel	1 (2%)	0 (0,0)	
	Taille du FOP (mm)	3,2 ± 1,5	3,2 ± 1,1	
	Anévrisme du septum inter-auriculaire	5 (8%)	8 (13%)	
	Hypermobilité du septum inter-auriculaire	28 (47%)	27 (45%)	
	Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou quantité et %			
La fermeture a été réussie pour l'ensemble des patients implantés (53/60)				
L'ETO réalisée le lendemain de la procédure a révélé l'absence de shunt ou minime (<10 microbulles) chez 49 patients.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	L'analyse principale sur la population en intention de traiter est la suivante :			
	Suivi médian : 2,8 ans	Groupe fermeture du FOP (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	p
	Critère de jugement principal composite AVC/Décès/Hémorragie majeure (TIMI) n, (%) [IC95%]	0	6* (12,9%) IC95% [3,2-22,6]	0,013
	*Ces évènements incluent un AVC ischémique (n=5), une hémorragie cérébrale (n=1) et un saignement TIMI (n=2) ; un AIT (n=1)			
	La différence de risque entre les 2 groupes est de 10,5%. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir 1 AVC à 2 ans est égal à 10.			
	Le Hazard ratio n'était pas renseigné.			
	L'analyse additionnelle en <i>per protocol</i> confirme les résultats obtenus sur la population en intention de traiter.			
	Les critères de jugement secondaires présentés ci-dessous sont exploratoires en l'absence d'analyse hiérarchisée :			
	Critères de jugement secondaires	Groupe fermeture du FOP (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	
	AVC ischémique	0	5 (10,5%)	
Décès vasculaire	0	0		
Hémorragie majeure-TIMI	0	2 (4,9%)		
AVC hémorragique	0	1 (2,5%)		
AIT	0	1 (2%)		
Embolie systémique	0	0		
AVC ischémique non sur imagerie	3/34 (8,8%)	7/38 (18,4%)		
Les valeurs sont exprimées en quantité et %				
Effets indésirables	Des complications procédurales majeures sont rapportées chez 2 patients du groupe fermeture du FOP : une effusion péricardique (n=1) et un pseudo anévrisme au site de ponction (n=1). Une fibrillation auriculaire a eu lieu chez un patient un jour après la procédure et chez un autre pendant la période de suivi			

Commentaires	Etude en ouvert avec gestion et suivi des résultats par les investigateurs de l'étude créant un risque de biais de mesure ; Adjudication non renseignée ; Recrutement interrompu au regard des résultats positifs de l'essai CLOSE ; Effectifs inférieurs au nombre de sujets calculés <i>a priori</i> ne garantissant pas la puissance suffisante de l'essai ; Données manquantes à 6 mois ; Essai bi centrique constituant un manque de représentativité.
---------------------	---