



HAL
open science

État des lieux de l'utilisation des dispositifs d'occlusion percutanée de l'auricule gauche à l'hôpital de la Timone (AP-HM)

Fanny Mathias

► **To cite this version:**

Fanny Mathias. État des lieux de l'utilisation des dispositifs d'occlusion percutanée de l'auricule gauche à l'hôpital de la Timone (AP-HM) . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01551399

HAL Id: dumas-01551399

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01551399>

Submitted on 30 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 28 Juin 2017

Par **MATHIAS FANNY**
Né(e) le 24 Octobre 1989 à Saint Raphaël

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES DISPOSITIFS D'OCCLUSION PERCUTANÉE DE
L'AURICULE GAUCHE A L'HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM)**

----oOo----

JURY :

<u>Président :</u>	Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT
<u>Directrice de thèse :</u>	Madame le Docteur Valérie MINETTI-GUIDONI
<u>Membres :</u>	Monsieur le Professeur Jean-Louis BONNET
	Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 28 Juin 2017

Par **MATHIAS FANNY**
Né(e) le 24 Octobre 1989 à Saint Raphaël

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES DISPOSITIFS D'OCCLUSION PERCUTANÉE DE
L'AURICULE GAUCHE A L'HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM)**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT
Directrice de thèse : Madame le Docteur Valérie MINETTI-GUIDONI
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Louis BONNET
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

Au **Professeur Pascal Rathelot** pour avoir accepté de présider ce jury. Les conversations que nous avons eues au cours de mon internat m'ont aidé dans certains choix auxquels j'ai été confrontés. Je te remercie pour ta bienveillance et tes conseils avisés. Reçois ici ma plus sincère considération.

A ma directrice de thèse, le **Docteur Valérie Minetti-Guidoni**, pour m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce travail et pour le temps que tu y as consacré. Tu m'as accompagné tout au long de cet internat et aidé à prendre confiance en moi jusqu'à cet aboutissement final. Tes conseils m'ont été très précieux pour mener à bien ce travail, en particulier en terme de pharmaco-économie ! J'ai beaucoup appris à travailler à tes côtés, et toujours dans la bonne humeur. Tu fais partie des pharmaciens qui ont marqué mon internat et je te serais toujours reconnaissante d'avoir cru en moi.

Au **Professeur Jean-Louis Bonnet**, pour votre disponibilité et votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Vous m'avez fait partager vos connaissances en me permettant d'assister à vos interventions. Vous trouverez ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le **Docteur Hélène Peyriere** pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance.

À TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPÉ À CE TRAVAIL

Aux professeurs Jean-Claude Deharo et Frédéric Franceschi pour votre collaboration dans la réalisation de ce travail. Merci également à vos internes et Sophie, infirmière coordonnatrice, pour m'avoir aidé dans le recueil des données.

Au Docteur Catherine Seyler du département d'information médicale, pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Notre entretien m'a beaucoup appris et vous avez toujours répondu rapidement à mes questions.

Au Docteur Véronique Pellissier de l'ARS, pour avoir accepté de me recevoir et de discuter de la réglementation et des problématiques du sujet.

A mesdames Bénédicte Quere et Claire Oudin des laboratoires Boston Scientific et Saint Jude Médical, pour les documents que vous m'avez transmis et les explications données sur ces dispositifs.

A ma mère et ma tante qui ont relu et corrigé ma thèse en un temps record.

A MA FAMILLE,

A mes parents, Arielle et Christian, pour m'avoir toujours soutenu. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculqué. Sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui et je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'apportez. Je vous aime.

A Adrien, pour ton amour et ta patience durant ces longues années d'études. Merci pour tous les bons petits plats que tu m'as préparé et pour ton soutien sans faille. Je suis fier de partager ta vie.

A mes grands-parents pour votre amour et tous les bons moments passés à vos côtés.

A ma tante Martine pour ton dynamisme et ta générosité. Tu m'as toujours écouté quand j'avais besoin de me confier. Merci pour les bons moments passés ensemble de Colmars-les-Alpes à Paris, en passant par Madeire!

A mes cousins : Delphine, pour ta façon unique de raconter les histoires et pour m'avoir coiffé en ce grand jour ; Sandra, pour nous accueillir à chaque réunion de famille ; Olivier et Xavier, pour veiller sur moi.

A mon Oncle José, ma Tante Jeanine, et tous mes petits cousins : Maxime, Thomas, Lucas, Swann, Kim et Roman. Merci pour ces moments de bonheur partagés en famille.

A ma famille d'Auvergne : Jérôme, Alain, Marie, Manon, Maud, Martine, Evelyne, Elodie, Julie, Christine, Alfred et Julien. Merci pour ces moments partagés à la campagne ou ailleurs.

A ma belle-famille : Eliane et Jean-Marc, Laetitia, Ludo, Louis et Line. Merci pour votre soutien, votre gentillesse et vos petites attentions qui me touchent énormément.

A MES AMIS,

A Marianne, ma sœur de cœur, d'être à mes côtés depuis notre plus tendre enfance. De la maternelle les Lutins à aujourd'hui on ne s'est jamais perdu de vue et notre complicité ne fait que grandir. Merci pour tous nos fous rires et à notre amour du fromage !

A Virginie, ma tahitienne, pour ta bonne humeur et ta générosité.

A mes fidèles amis du collège Villeneuve et du lycée Albert-Camus : Karen et Ludo, Raphaëlle et Christelle.

A mes amies de fac :

- Ma béa, tata officielle de Pompom, pour toutes tes bonnes idées de divertissement, nos restos, nos soirées, nos vacances mouvementées à la montagne où la batterie nous a lâché !
- Ma Manon, pour toutes nos discussions sur le chemin de la fac, nos soirées « mémés », et je ne perds pas espoir, j'arriverai à te faire aimer la Tarte Tropicaine!
- Ma Zazou, pour ta ponctualité et nos longs repas. Merci pour ta simplicité et ta bonne humeur, pour nos vacances à Paris où tu as failli rester enfermée dans le château de Versailles...
- Ma Elo pour toutes nos soirées, tes péripéties, notre entraide pendant les périodes de révisions. J'espère que tu reviendras vite dans le Sud car tu nous manques.
- Ma Soso, même si je t'en veux un peu de m'avoir fait manger des « céréales » qui étaient soi-disant très bonnes !! Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur communicative.
- Ma binôme, Pauline, pour tous nos bons moments passés en TP, sur les bancs de l'amphi et nos soirées pyjama devant PBLV.
- A Floriane, pour nos soirées raclettes.

A mes amis internes et doctorants,

- Ma riri, Julie, Laurent, Floriane et Nico, mes premiers co-internes du SCOP/SCQIP.
- Delphine, que j'ai appris à connaître pendant notre année recherche. Merci pour ton humour qui ne peut que nous redonner le sourire et tes imitations hors pair.

- Cyril, pour toutes nos après-midis studieuses au labo ou à la PUI. Ton soutien m'a été d'une grande aide pendant notre année de master 2 et pour la suite, même si ce n'était pas facile tous les jours.
- Audrey, je ne pouvais pas espérer meilleure co-interne pour clôturer cet internat. Merci d'illuminer nos journées à la stérilisation.
- Martine et Clémentine, l'équipe des essais cliniques.
- Maxime, Rémi, Héloïse et Elodie pour notre stage à Sainte Marguerite.
- Guillaume, pour nos passions communes envers les félins et la cuisine.
- A tous les autres internes que j'ai eu le plaisir de rencontrer : Clémence, Anthony, Marie, Charlotte, Carole, Benjamin, Audrey, Anna...
- A Laurène, mon petit rayon de soleil du laboratoire, merci pour ton authenticité, ta joie de vivre et tes conseils scientifiques.

Aux préparateurs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : toute l'équipe de l'hôpital Européen ; Gaëlle et Magalie des Essais Cliniques ; Ghislaine, Valérie et Murielle des DM ; Carole, Laurence, Sylvana, Chantal et Sonia de la PUI Timone.

A tous les pharmaciens qui m'ont formé durant ces 4 années, et avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer :

- Christine Debeuret pour mon premier stage au SCOP
- Tous les pharmaciens de la Timone et plus particulièrement Bénédicte et Valérie.
- Christophe Jean, Valérie Amirat-Combralier et Pierre Bertault-Peres à Sainte- Marguerite
- Emilie, Laetitia, Amélie et Vanessa à l'hôpital Européen
- Annie Cilia pour mon stage actuel en stérilisation

A toute l'équipe du LPCR et plus particulièrement Monsieur Vanelle pour m'avoir fait confiance et accueilli dans son laboratoire.

Un grand merci à tous ceux que j'aurai pu éventuellement oublier.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

TABLE DES TABLEAUX.....	20
TABLE DES FIGURES.....	23
ABREVIATIONS.....	26
INTRODUCTION.....	29
1^{ère} PARTIE : Rappels de physiologie cardiaque	31
I. Anatomie du cœur	31
II. Le rythme cardiaque normal : rappels d'électrophysiologie cellulaire:	33
II.1 Potentiel d'action et potentiel de repos	33
II.2 Propriétés des cellules cardiaques	36
II.3 Cycle cardiaque	37
II.4 Electrocardiogramme (ECG)	38
III. Arythmies cardiaques.....	39
III.1 Généralités.....	39
III.2 Mécanisme.....	41
III.2.1 Les anomalies de génération de l'influx électrique	41
III.2.2 Les anomalies de conduction de l'influx électrique.....	42
III.2.3 Influence du système nerveux autonome.....	44
III.3 Les tachycardies	44
III.3.1 Tachycardies ventriculaires	44
III.3.2 Tachycardies supra ventriculaires	46
III.3.2.1 Epidémiologie et classification.....	46
III.3.2.2 Tachycardies auriculaires	47
III.3.2.2.1 Généralités.....	47
III.3.2.2.2 Tachycardies atriales régulières.....	49
III.3.2.2.3 Tachycardies auriculaires irrégulières.....	50

2^{ème} PARTIE : Fibrillation Auriculaire et complications thromboemboliques 51

I.	Fibrillation Auriculaire	51
I.1	Epidémiologie	51
I.2	Classification	53
I.3	Mécanisme.....	54
I.4	Conséquences de la FA.....	56
I.4.1	Complications hémodynamiques	57
I.4.2	Complications thromboemboliques	57
I.4.3	Impact sur la qualité de vie	59
I.4.4	Coût relatif aux complications de la FA.....	60
I.5	Prise en charge de la FA.....	62
II.	Prévention des complications thromboemboliques.....	67
II.1	Prédiction du risque d'AVC et de saignements.....	68
II.1.1	Stratification du risque thromboembolique	68
II.1.2	Evaluation du risque de saignements	74
II.2	Prévention des complications thromboemboliques par traitement anti thrombotique.....	76
II.2.1	AVK.....	76
II.2.2	Antiagrégant plaquettaire	77
II.2.3	AOD (Anticoagulants Oraux d'action Direct).....	78
II.2.4	AVK ou AOD ?	79
II.2.5	Contre-indication au traitement anticoagulant au long cours.....	80
II.3	Prévention des évènements thromboemboliques par fermeture percutanée de l'auricule gauche.....	82
II.3.1	Auricule gauche : anatomie et risque embolique.....	82
II.3.2	Exclusion chirurgicale de l'auricule gauche.....	86
II.3.3	Epidémiologie fermeture percutanée de l'auricule gauche.....	86
II.3.4	Indications et recommandations pour la fermeture percutanée de l'AAG	87
II.3.5	Présentation des différents dispositifs de fermeture de l'auricule gauche	88
II.3.5.1	Plaato	88
II.3.5.2	Watchman	90
II.3.5.2.1	Description du dispositif.....	90
II.3.5.2.2	Procédure de mise en place	93

II.3.5.2.3	Etudes cliniques	103
II.3.5.3	Dispositif Amplatzer.....	117
II.3.5.3.1	Description du dispositif.....	117
II.3.5.3.2	Procédure de mise en place	121
II.3.5.3.3	Etudes cliniques	126
II.3.5.4	Dispositif Lariat	131
II.3.6	Traitements anti thrombotiques post-implantation	133
II.3.7	Etudes pharmaco économiques	135

3^{ème} PARTIE : Etat des lieux de l'utilisation des dispositifs de Fermeture de l'Auricule Gauche à l'Hôpital de la Timone (AP-HM) 139

I.	Présentation et objectifs de l'étude.....	139
II.	Matériel et méthode.....	140
III.	Etat des lieux des pratiques.....	141
IV.	Présentation des caractéristiques patients.....	144
IV.1	Cohorte.....	144
IV.2	Type de FA	144
IV.3	Age.....	145
IV.4	Sexe	146
IV.5	Facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, IC, maladies vasculaires).....	147
IV.6	Antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique	148
IV.7	Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique (IR, IH, alcoolisme, INR labile, traitement à risque de saignements).....	150
IV.8	Antécédents de saignements.....	150
IV.9	Indications à une fermeture percutanée de l'auricule gauche.....	152
IV.9.1	Score CHA ₂ DS ₂ _vasc.....	152
IV.9.2	Score HAS_BLED	155
IV.9.3	Cause de contre-indication aux ACO	157
IV.10	Conclusion concernant le respect des indications.....	158
IV.11	Données de l'intervention (Comparaison PROTECT AF, EWOLUTION, ASAP).....	159
IV.11.1	Succès de la procédure et complications précoces	159

IV.11.2	Traitement anti-thrombotique	162
IV.12	Suivi des patients à un an.....	167
IV.13	Synthèse.....	168
V.	Approche économique.....	170
V.1	Rappels sur le mode de financement des hôpitaux.....	170
V.1.1	Principe de la T2A	170
V.1.2	Règles de financement des Dispositifs médicaux en hospitalisation	173
V.2	Etude de Coûts d'une procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche	176
V.2.1	Répartition des patients dans un GHM.....	176
V.2.1.1	Avant création de l'acte spécifique « fermeture auricule »	176
V.2.1.2	Après création de l'acte spécifique « fermeture auricule »	178
V.2.2	Durée moyenne de séjours	180
V.2.3	Coût des séjours d'une fermeture percutanée de l'AAG	184
V.2.3.1	Coût moyen des GHM de l'ensemble des patients implantés.....	185
V.2.3.2	Surcoût des séjours de durée non comprise entre les bornes basses et hautes du GHM.....	186
V.2.3.3	Coûts des suppléments journaliers pour les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue	189
V.2.3.4	Coût du matériel utilisé pendant la procédure	190
V.2.3.4.1	DMSUU utilisés pour l'intervention	190
V.2.3.4.2	Coût des dispositifs de fermeture de l'AAG	192
V.2.3.5	Coût moyen de séjour d'une fermeture de l'AAG	201
V.2.4	Promotion du bon usage et du respect des indications	203
	DISCUSSION	205
	CONCLUSION	211
	ANNEXES	212
	BIBLIOGRAPHIE.....	222

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des tachycardies ventriculaires	45
Tableau 2 : Tachycardies supra ventriculaires non auriculaires.....	46
Tableau 3 : Incidence des AVC en fonction de l'âge et de la présence ou non d'une FA pendant les 5 premières années après un premier AVC chez les patients non anti coagulés.....	58
Tableau 4 : Quantification des symptômes de la FA par le score EHRA	64
Tableau 5 : risque d'AVC en fonction du score CHADS ₂	69
Tableau 6 : Différences entre le score CHADS ₂ et CHA ₂ DS ₂ -Vasc	70
Tableau 7 : Différence de stratification du risque d'AVC entre le score CHADS ₂ et le score CHA ₂ DS ₂ _vasc	71
Tableau 8 : Indications à l'instauration d'un traitement ACO chez les patients atteints de FA ⁴²	73
Tableau 9 : Score ORBIT et ATRIA de prédiction du risque hémorragique	75
Tableau 10 : Score HAS BLED permettant d'évaluer le risque de saignements	75
Tableau 11 : Risque de saignements en fonction des scores ORBIT et ATRIA et HAS-BLED ⁸²	76
Tableau 12 : Choix du traitement en cas d'indication à une anticoagulation orale chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie ⁴²	80
Tableau 13 : Tailles du dispositif recommandée en fonction des mesures de l'AAG.....	95
Tableau 14 : Résumé des études cliniques	117
Tableau 15 : Résultats des études observationnelles évaluant la sécurité et l'efficacité du dispositif AMPLATZER (ACP).....	128
Tableau 16 : Résultats des études comparant les dispositifs WATCHMAN et AMPLATZER	130
Tableau 17 : Complications et coût / efficacité de la fermeture de l'AAG vs Warfarine et Dabigatran ...	136
Tableau 18 : Taux de complications en fonction des traitements.....	137
Tableau 19 : Risque hémorragique des patients ne répondant pas à une indication de fermeture d'auricule gauche par la valeur du score CHA ₂ DS ₂ _vasc.....	155
Tableau 20 : Evolution du traitement anticoagulant après intervention	162
Tableau 21 : Synthèse des résultats	169
Tableau 22 : Répartition des patients par GHM avant la création de l'acte spécifique fermeture auricule	177
Tableau 23 : Répartition des patients par GHM après la création de l'acte spécifique fermeture auricule	179
Tableau 24 : Comparaison des DMS de notre cohorte à celles du PMSI	180
Tableau 25: Tarif moyen des GHM des patients implantés avant remboursement.....	185
Tableau 26 : Tarif moyen des GHM des patients implantés après remboursement.....	186
Tableau 27 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI avant remboursement	187
Tableau 28 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI après remboursement	188
Tableau 29 : Supplément journalier pour les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue	189
Tableau 30 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés avant le remboursement	189

Tableau 31 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés après le remboursement.....	190
Tableau 32 : Liste et prix du matériel utilisé au cours d'une procédure de fermeture de l'AAG.....	191
Tableau 33 : Coût des prothèses par rapport à la part des dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM pour les techniques de cardiologie interventionnelle	193
Tableau 34 : Part des dispositifs médicaux comprise dans le tarif de chaque GHM selon le référentiel des coûts MCO 2014. ¹³⁶	195
Tableau 35 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Watchman	198
Tableau 36 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Amplatzer	199
Tableau 37 : Evolution du tarif des GHM entre le 1er mars 2016 et le 1er mars 2017	200
Tableau 38 : Prix des DMI compris dans le tarif GHM des patients implantés après le remboursement des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche	200
Tableau 39 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG avant remboursement	201
Tableau 40 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG après remboursement	202

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du cœur ¹	32
Figure 2 : Circulation du PA dans le cœur ²	33
Figure 3 : Potentiel d'action dans la cellule cardiaque	34
Figure 4 : Différentes phases du PA des cellules cardiaques	35
Figure 5 : PA calcique retrouvé dans les cellules à conduction lente	36
Figure 6 : Cycle cardiaque et place de la systole	38
Figure 7: Electrocardiogramme normal	39
Figure 8 : Différents types d'activités déclenchées	42
Figure 9 : Mécanisme de réentrée.....	42
Figure 10 : Classification des tachycardies auriculaires	48
Figure 11 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge selon différentes études ⁹	52
Figure 12 : Répartition des coûts engendrés par la prise en charge de la FA en France ¹²	53
Figure 13 : Mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de FA <i>versus</i> groupe contrôle ²⁰	57
Figure 14 : Coût des complications cardiovasculaires de la FA ⁵	60
Figure 15 : Coût des complications thromboemboliques de la FA ⁵⁶	61
Figure 16 : Coût des AVC et hémorragies majeures liés à la FA aux Etats-Unis	62
Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge de la FA (VIDAL recos)	63
Figure 18 : Stratégie de prévention des AVC chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie ⁴²	67
Figure 19 : Vue postérieure et antérieure du cœur.....	82
Figure 20: Morphologie Chicken Wing de l'AAG par tomodensitométrie (a) ou IRM (b).....	83
Figure 21 : Morphologie cactus de l'AAG vu par Tomodensitométrie (a) et IRM (b).....	83
Figure 22 : Morphologie windsock de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b).....	84
Figure 23 : Morphologie chou-fleur de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b)	84
Figure 24 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche PLAATO.....	89
Figure 25 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche Watchman	90
Figure 26 : Schéma du dispositif Watchman dans l'auricule gauche.....	91
Figure 27 : Système de mise en place du dispositif Watchman	92
Figure 28 : Gaine d'accès Watchman et ses marqueurs radio-opaques.....	92
Figure 29 : Images obtenues par ETO (a) et par scanner (b) de trois morphologies complexes de l'AAG .	94
Figure 30 : Différentes mesures d'ostium enregistrées lors de l'ETO initiale	95
Figure 31 : Introduction du cathéter par l'abord fémoral.....	97
Figure 32 : Ponction trans-septale et positionnement du guide dans la VPSG.....	97
Figure 33 : Gaine d'accès Watchman et cathéter en queue de cochon	98
Figure 34 : Repère de la gaine d'accès Watchman.....	99
Figure 35 : Positionnement du marqueur de la gaine d'accès au niveau de l'ostium de l'AAG.....	99
Figure 36 : Positionnement optimal du dispositif Watchman dans l'AAG.....	100
Figure 37 : Prothèse trop proximale dans l'AAG	101
Figure 38 : Prothèse trop distale dans l'AAG.....	101

Figure 39 : Flux résiduel autour du dispositif, avec fuite de produit de contraste.....	102
Figure 40 : Historique des études cliniques du dispositif Watchman.....	103
Figure 41 : Dispositif de fermeture de l'AAG AMPLATZER 1ère génération (ACP) et 2ème génération (Amulet)	119
Figure 42 : Dispositif AMPLATZER (ACP) positionné dans l'AAG	119
Figure 43 : Gaine permettant de positionner le dispositif Amplatzer prémonté dans un cathéter.....	120
Figure 44 : Système de pose du dispositif AMPLATZER	120
Figure 45 : Mesures de l'AAG à réaliser pour sélectionner l'implant le plus adapté	121
Figure 46 : Positionnement de la gaine trans-septale dans l'AAG.....	122
Figure 47 : Déploiement du dispositif AMPLATZER	123
Figure 48 : Positionnement adéquat du dispositif AMPLATZER dans l'AAG	124
Figure 49 : Mauvais positionnement de la prothèse et risque de migration.....	125
Figure 50 : Mauvais positionnement du disque et risque de thrombus.....	126
Figure 51 : Fermeture percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif de suture LARIAT.....	131
Figure 52 : Cathéters magnétiques de part et d'autre de l'auricule gauche pour faciliter la suture de l'AAG avec le dispositif LARIAT.....	133
Figure 53 : Traitement anti-thrombotique post-implantation de l'étude Pilot.....	134
Figure 54 : Traitement anti thrombotique post-implantation de l'étude Protect AF.....	134
Figure 55 : Traitement post-implantation du registre ASAP	134
Figure 56 : Coût cumulé par patient en fonction du temps après initiation de différents traitements de prévention des AVC chez les patients atteints de FA	137
Figure 57 : Coût cumulatif et temps de rentabilité suite à l'initiation d'un traitement de prévention des AVC chez les patients atteints de FA.....	138
Figure 58 : Type de FA des patients de notre cohorte comparé à ceux de l'étude Protect AF.....	144
Figure 59 : Age moyen de notre cohorte et pourcentage de patients de plus de 75 ans comparé à l'étude PROTECT AF et au registre EWOLUTION.	145
Figure 60 : Répartition par sexe selon notre cohorte et les études cliniques.....	146
Figure 61 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score CHA ₂ DS ₂ _vasc	147
Figure 62 : Répartition des maladies vasculaires identifiées	148
Figure 63 : Taux d'AVC des patients de notre cohorte et des études comparatives.....	149
Figure 64 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique.....	150
Figure 65 : Antécédents de saignements	151
Figure 66 : Valeur moyenne du score CHA ₂ DS ₂ _vasc de notre cohorte de patients	152
Figure 67 : Répartition du score CHA ₂ DS ₂ _vasc de notre cohorte de patients (Watchman + Amplatzer)	153
Figure 68 : Valeur moyenne du score HAS_BLED de notre cohorte de patients comparée au registre Ewolution.	156
Figure 69 : Répartition des valeurs du score HAS_BLED de notre cohorte de patients	157
Figure 70 : Causes de contre-indication aux anticoagulants oraux	158
Figure 71 : Taux de succès et de complications post-procédure précoces.....	160
Figure 72 : Détail des complications post-procédure de notre cohorte	161
Figure 73 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention.....	164
Figure 74 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention.....	166
Figure 75 : Causes de décès observés lors du suivi à un an des patients implantés	167

Figure 76 : Durée moyenne d'hospitalisation et répartition des journées par service	181
Figure 77 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales du PMSI avant remboursement des dispositifs	183
Figure 78 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales après remboursement.....	184
Figure 79 : Coût du dispositif Watchman par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM.....	194
Figure 80 : Coût du dispositif Amplatzer par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM.....	194
Figure 81 : Coût des dispositifs Watchman et Amplatzer par rapport au tarif moyen des GHM	196
Figure 82 : Coût des dispositifs de fermeture de l'AAG par rapport à la part des DMI incluse dans les GHM	196
Figure 83 : Répartition du CMS d'une procédure de fermeture percutanée de l'AAG.....	202

ABREVIATIONS

AAG = Appendice Auriculaire Gauche

AAP = Anti Agrégant Plaquettaire

AC = Anti Coagulants

ACO = Anti Coagulants Oraux

AINS = Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT = Accident Ischémique Transitoire

AOD = Anticoagulants Oraux d'action Directe

AOMI = Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AP-HM = Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

ARH = Agence Régionale de l'hospitalisation

ARS = Agence Régionale de Santé

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVK = Anti Vitamine K

BPCO = Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CBU = Contrat de Bon Usage

CEPS = Comité Economique des Produits de Santé

CMD = Catégorie Majeure de Diagnostic

COSEPS = Comité de Sécurisation des Produits de Santé

CV = Cardio Vasculaire

DMS = Durée Moyenne de Séjours

DMSUU = Dispositifs Médicaux Stériles à Usage Unique

ECG = Electrocardiogramme

EI = Evènement Indésirable

ESV = Extra Systole Ventriculaire

ETI = Ecart Tarifaire Indemnisable

ETO = Echographie Transoesophagienne

ETT = Echographie Trans Thoracique

FA = Fibrillation Auriculaire

FANV = Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

FAV = Fibrillation Auriculaire Valvulaire

FV = Fibrillation Ventriculaire

GHM = Groupe Homogène de Malade

GI = Gastro Intestinal

HAD = Hospitalisation à Domicile

HBPM = Héparine de Bas Poids Moléculaire

HTA = Hyper Tension Artérielle

IC = Insuffisance Cardiaque

IDM = Infarctus Du Myocarde

IRC = Insuffisance Rénale Chronique

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

LPPr = Liste des Produits et Prestations Remboursables

MCO = Médecine Chirurgie Obstétrique

MSG = Membre Supérieur Gauche

NAV = Nœud Auriculo-Ventriculaire

NYHA = New York Heart Association

PA = Potentiel d'Action

PLV = Prix Limite de Vente

PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations

PS = Potentiel Seuil

RCP = Réunion de Concertation Pluri Disciplinaire

RSS = Résumé Standard de Sortie

RUM = Résumé d'Unité Médicale

SC = Surveillance Continue

SCA = Syndrome Coronaire Aigue

SI = Soins Intensifs

TA = Tachycardie Auriculaire

T2A = Tarification à l'activité

TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation

TE = Thrombo Embolique

TV = Tachycardie Ventriculaire

VPSG = Veine Pulmonaire Supérieure Gauche

INTRODUCTION

La Fibrillation Auriculaire (FA) est la plus fréquente des tachycardies avec une prévalence estimée entre 600 000 et 1 million de personnes en France, qui ne cesse d'augmenter en raison du vieillissement de la population. La FA est une arythmie supra ventriculaire caractérisée par une fréquence auriculaire de l'ordre de 400 à 700 batt./min. L'activité électrique auriculaire est totalement désorganisée et anarchique en raison de deux perturbations simultanées : un foyer ectopique qui génère un influx électrique en dehors du nœud sinusal et un circuit de réentrée à l'origine d'une conduction irrégulière et d'un ralentissement des influx électriques. Ces deux phénomènes conduisent à une perte de la contraction normale des oreillettes à l'origine d'une baisse du débit cardiaque qui favorise la stase sanguine, et entraîne la formation de thrombus dans l'auricule et l'oreillette gauche. Les complications thromboemboliques sont donc très fréquentes avec notamment un risque d'AVC ischémique 4 à 5 fois supérieure par rapport à la population non atteinte de FA.

La prise en charge de cette pathologie repose sur la restauration du rythme sinusal par un traitement anti arythmique ou une cardioversion électrique ; la restauration de la fréquence cardiaque grâce à un traitement par bêtabloquant, anticalcique ou digoxine ; et sur la prévention des complications thromboemboliques par un traitement anticoagulant.

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés à la prévention des complications thromboemboliques chez les patients qui présentent une contre-indication formelle et définitive à une anticoagulation orale. L'appendice auriculaire gauche (AAG) a été identifié comme le principal site de formation de thrombus chez les patients atteints de FA et on estime que seulement 10% des embolies systémiques survenant chez les patients atteints de FA ne proviennent pas de cet appendice. Le concept d'occlusion chirurgicale de l'AAG est apparu entre les années 1930 et 1950 et le risque d'embolie persistant après l'occlusion de cet appendice s'est révélé suffisamment faible pour arrêter les ACO au long cours, permettant de s'affranchir des effets indésirables iatrogènes et plus particulièrement des saignements majeurs.

Devant le développement des techniques de cardiologie interventionnelle moins invasives pour le patient, des techniques de fermeture percutanée de l'auricule gauche ont été mises au point. La

première fermeture percutanée de l'auricule gauche a été réalisée en Allemagne en 2001 avec le dispositif PLATOO, et par la suite, deux autres dispositifs ont été commercialisés en France, les dispositifs Watchman de la société Boston Scientific et Amplatzer de la société Saint Jude Medical. La sécurité et l'efficacité de cette procédure ont été démontrées au cours d'études cliniques randomisées et ces deux dispositifs ont été référencés à l'AP-HM en 2013. La demande d'inscription sur la liste LPPr a été demandée par les deux laboratoires, et accordée en juin 2016 pour permettre à tous les patients éligibles de bénéficier de cette technique innovante mais coûteuse.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer si les pratiques de notre établissement en termes de modalités de prescription et d'utilisation répondent aux conditions nécessaires au remboursement à taux plein de ces dispositifs par l'assurance maladie. Nous comparerons également les résultats en termes de succès et de complications procédurales des patients ayant bénéficié de cette technique dans notre établissement aux résultats des études cliniques pilotes. Nous finirons par une approche économique en évaluant si les durées moyennes de séjours sont comparables à celles des données nationales du PMSI, le surcoût généré par les procédures réalisées avant le remboursement de ces dispositifs, et les changements apportés suite à la création de l'acte spécifique d'une fermeture de l'auricule gauche relatif à l'inscription de ces dispositifs sur la liste LPPr. Notre étude s'est appuyée sur l'analyse des 91 patients ayant été pris en charge par ces dispositifs depuis leur référencement à l'hôpital de la Timone en 2013, jusqu'en Mars 2017.

1^{ère} PARTIE : Rappels de physiologie cardiaque

I. Anatomie du cœur

Le cœur est un muscle d'environ 250 g, situé dans la cage thoracique, entre les deux poumons.

Il est recouvert de trois couches :

- L'endocarde (la plus interne), qui a pour rôle d'assurer la circulation du sang en toute fluidité grâce à sa surface lisse et d'éviter la formation de caillots.
- Le myocarde, capable de se contracter, il permet au cœur d'assurer sa fonction de pompe.
- L'épicarde (la plus externe) qui constitue le feuillet interne du péricarde séreux.

Le péricarde est une enveloppe qui entoure la totalité du cœur afin de le protéger et d'assurer son maintien au diaphragme et au sternum.

Le cœur peut être séparé en deux parties (Figure 1 : Anatomie du cœur) : le cœur gauche et le cœur droit. Chaque partie est formée d'une petite cavité appelée oreillette, assurant la réception du sang et l'éjectant dans une cavité plus grosse, le ventricule. Les deux ventricules sont séparés par le septum ventriculaire et les deux oreillettes par le septum auriculaire.¹

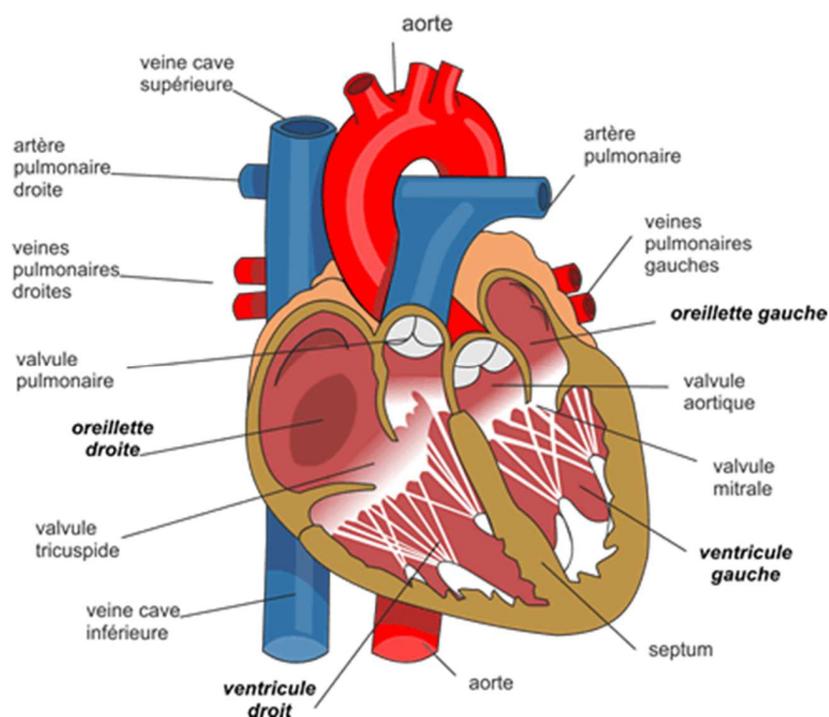


Figure 1 : Anatomie du cœur¹

La circulation se fait à sens unique grâce aux valves cardiaques qui s'ouvrent et se ferment alternativement. Elles sont au nombre de quatre :

- Valve tricuspide entre l'oreillette droite et le ventricule droit
- Valve mitrale entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche
- Valve pulmonaire entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire
- Valve aortique entre le ventricule gauche et l'aorte

Le sang désoxygéné arrive au cœur droit par la veine cave supérieure ou inférieure. Il circule de l'oreillette droite au ventricule droit par la valve tricuspide, puis est éjecté du ventricule droit dans l'artère pulmonaire par la valve pulmonaire afin de s'oxygéner dans les poumons.

Le sang oxygéné retourne au cœur par la veine pulmonaire, puis circule de l'oreillette gauche au ventricule gauche par la valve mitrale, pour être éjecté du ventricule droit vers l'aorte par la valve aortique. Le cœur gauche assure la distribution du sang vers tout l'organisme, le ventricule gauche est donc plus robuste que le ventricule droit pour assurer une propulsion suffisante à travers l'aorte.

II. Le rythme cardiaque normal : rappels d'électrophysiologie cellulaire^{2,3}

II.1 Potentiel d'action et potentiel de repos

Le rythme cardiaque est commandé par les cellules du nœud sinusal de Keith et Flack qui constituent un « pacemaker » physiologique en émettant des potentiels d'action (PA) à la fréquence de 70 par minute (Figure 2 : Circulation du PA dans le coeur).

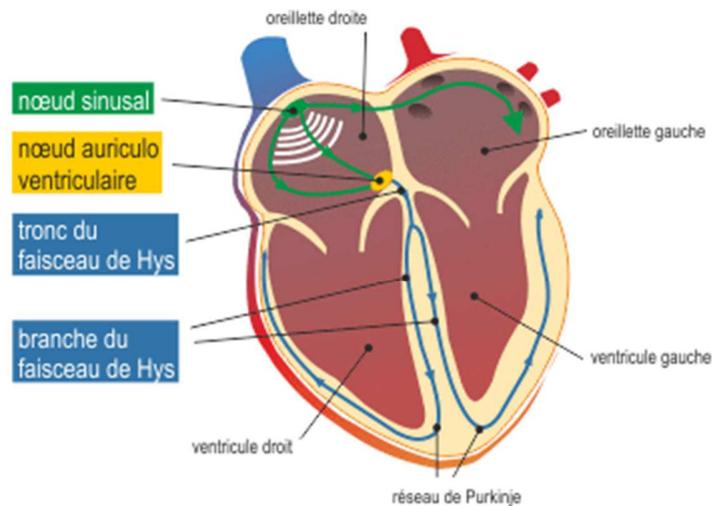
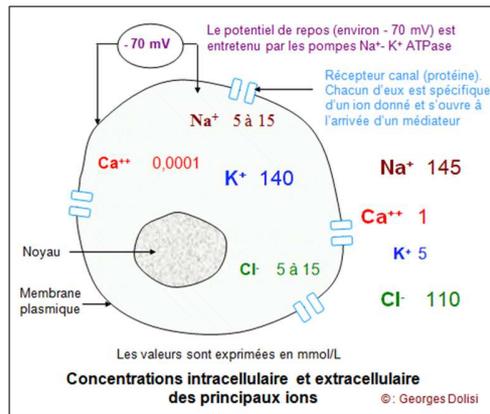


Figure 2 : Circulation du PA dans le coeur²

Au repos, la cellule cardiaque est polarisée et présente une différence de potentiel entre l'intérieur chargé négativement, et l'extérieur chargé positivement (Figure 3 : Potentiel d'action dans la cellule cardiaque).



http://www.bio-top.net/La%20douleur/PA_IN.htm

Figure 3 : Potentiel d'action dans la cellule cardiaque

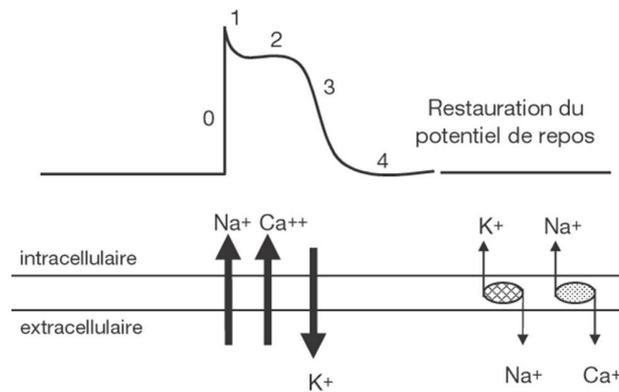
Le potentiel membranaire de repos résulte d'une différence de concentration en ions de part et d'autre de la membrane :

- Le sodium est 10 fois plus concentré à l'extérieur qu'à l'intérieur
- Le calcium est 10 000 fois plus concentré à l'extérieur qu'à l'intérieur
- Le potassium est 30 fois plus concentré à l'intérieur qu'à l'extérieur

Lorsque les cellules cardiaques sont excitées par un stimulus (électrique, chimique ou mécanique), elles répondent par un PA qui traduit les variations du potentiel membranaire et qui comprend les phases suivantes (Figure 4 : Différentes phases du PA des cellules cardiaques) :

- Phase 0 : Dépolarisation qui inverse la polarisation membranaire (l'intérieur de la cellule devient positif par rapport à l'extérieur). Cette phase est secondaire à une entrée passive de sodium dans la cellule, qui déclenche l'ouverture des canaux sodiques à partir de -70 mV et une entrée massive de sodium.
- Phase 1 : Repolarisation initiale mais incomplète et brève, secondaire à l'ouverture des canaux potassiques et à une sortie de potassium de la cellule.
- Phase 2 ou plateau : La dépolarisation créée par l'ouverture des canaux sodiques déclenche à partir de -40 mV l'ouverture des canaux calciques de type L et une entrée de calcium dans la cellule. L'entrée de calcium compense la sortie de potassium et la polarité reste stable.

- Phase 3 : Repolarisation terminale liée à l'inactivation simultanée des canaux calciques de type L et à l'ouverture de plusieurs courants potassiques sortants.

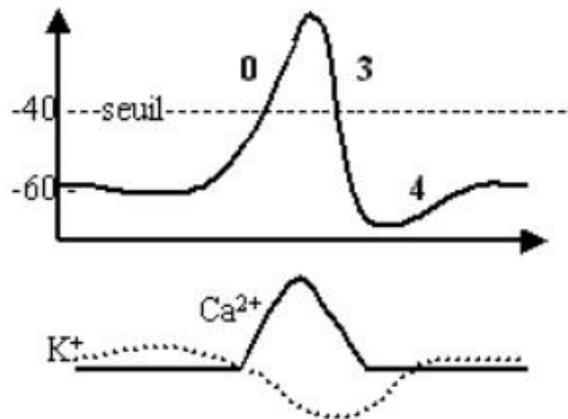


<https://lepacemakertpe.wordpress.com/le-coeur/son-role/>

Figure 4 : Différentes phases du PA des cellules cardiaques

Le potentiel d'action décrit ci-dessus correspond au PA sodique et à une réponse rapide, retrouvé au niveau des cellules auriculaires, ventriculaires et du système His-Purkinje.

Un autre type de PA appelé PA calcique et associé à une réponse lente est retrouvé au niveau des cellules du nœud sinusal de Keith et Flack et du nœud auriculo-ventriculaire de Tawara (Figure 5 : PA calcique retrouvé dans les cellules à conduction lente). Dans ce cas, la dépolarisation est secondaire à l'ouverture des canaux calciques lorsque le potentiel seuil de -40 mV est atteint. L'entrée de calcium dans la cellule est responsable de la phase 0 du PA. La repolarisation est liée à l'inactivation des canaux calciques et à l'ouverture des canaux potassiques. La phase 4 présente une pente assez abrupte correspondant à une dépolarisation diastolique spontanée.



<http://e.carabin.free.fr/pcem2/roneo/eiacardio/physio/cardiophysio7.htm>

Figure 5 : PA calcique retrouvé dans les cellules à conduction lente

II.2 Propriétés des cellules cardiaques

Les cellules cardiaques possèdent quatre propriétés essentielles : l'excitabilité, l'automatisme, la propagation de l'excitation et la contraction.

L'excitabilité concerne la propriété des cellules cardiaques à répondre à un stimulus par un PA. Le potentiel seuil (PS) correspond au potentiel à atteindre pour ouvrir les canaux sodiques dans le cas des cellules à réponse rapide (PS d'environ - 70 mV) ou les canaux calciques dans le cas des cellules à réponse lente (PS d'environ - 40 mV). Une fois que la cellule a généré le PA, elle est en période réfractaire absolue, c'est-à-dire qu'elle devient inexcitable quel que soit l'intensité du stimulus. Elle sera de nouveau excitable quand les canaux calciques et sodiques pourront de nouveau s'ouvrir, en fonction de la valeur du potentiel et du temps.

L'automatisme est la propriété d'atteindre spontanément le potentiel seuil par des cellules dont le potentiel de repos n'est pas stable et qui présentent une pente de dépolarisation diastolique lente en rapport avec un courant cationique (principalement sodique) entrant « If ». Le potentiel seuil de ce courant If est atteint quand la valeur passe de - 65 mV à - 50 mV, ce qui est plus bas que dans les cellules de Purkinje. Ces cellules qualifiées d'automatiques sont présentes au niveau du nœud

sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire. Les cellules du nœud sinusal étant celles qui présentent la fréquence de décharge la plus rapide, ce sont donc elles qui imposent dans des conditions physiologiques leur rythme au cœur.

Les PA spontanés émis par le nœud sinusal représentent un stimulus pour les cellules atriales qui se dépolarisent à leur tour. Cette onde de dépolarisation se propage au nœud atrio-ventriculaire qui est capable de filtrer ces impulsions électriques afin de les coordonner et d'en faire un influx électrique homogène transmis au faisceau de His puis au réseau de Purkinje qui transmet l'influx aux cellules ventriculaires.

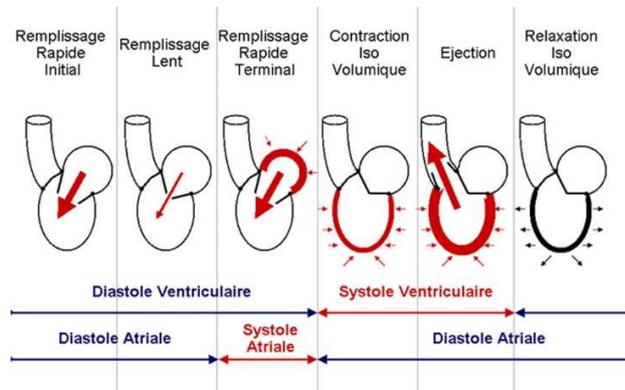
La dépolarisation de la membrane des cardiomyocytes au cours du PA permet l'ouverture des canaux calciques de type L et une entrée de calcium dans la cellule. Cette entrée de calcium stimule la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique. La concentration de calcium intracytosolique est alors suffisamment importante (de l'ordre de 10 μM) pour induire la contraction des cardiomyocytes.

II.3 Cycle cardiaque

La contraction des ventricules, appelée systole ventriculaire, est synchronisée dans les ventricules gauche et droit. La systole est divisée en deux phases, la première correspond à une contraction iso-volumétrique des ventricules (sans changement de volume car toutes les valves sont fermées) (Figure 6 : Cycle cardiaque et place de la systole). Lorsque la pression intra-ventriculaire gauche devient supérieure à la pression aortique, la valve aortique s'ouvre et le sang est expulsé du ventricule vers l'aorte, c'est la deuxième phase d'éjection systolique. De même lorsque la pression intra-ventriculaire droite devient supérieure à la pression de l'artère pulmonaire, la valve pulmonaire s'ouvre et le sang est expulsé du ventricule vers les poumons.

Une fois le sang éjecté du ventricule, les valves aortique et pulmonaire se ferment et les ventricules se relâchent, le cœur entre alors en diastole. La phase de relaxation est iso-volumétrique dans un premier temps, lorsque toutes les valves sont fermées. Lorsque la pression intraventriculaire devient plus basse que celle des oreillettes, les valves auriculo-ventriculaires s'ouvrent et le sang

passé des oreillettes vers les ventricules, c'est la phase de remplissage diastolique. Le cycle cardiaque est une succession de systole et de diastole.



<http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires>

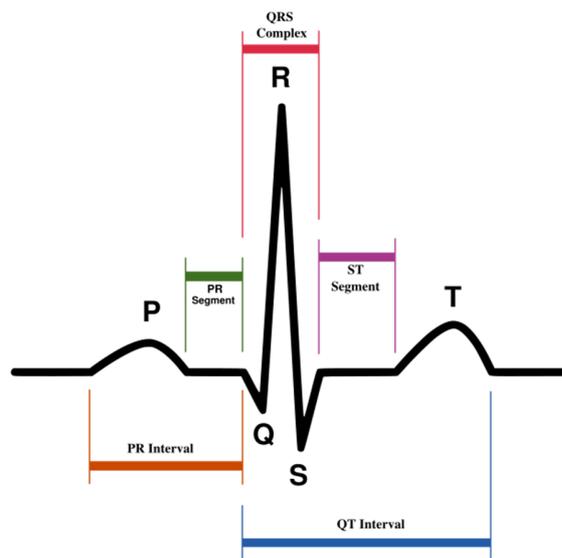
Figure 6 : Cycle cardiaque et place de la systole

II.4 Electrocardiogramme (ECG)

L'ECG permet d'enregistrer à la surface du corps les variations de potentiel résultant de l'activité électrique des cellules cardiaques. Ces variations sont mesurées grâce à des électrodes cutanées et sont transmises par des fils conducteurs à un amplificateur et un système d'inscription sur papier.

En rythme sinusal normal, chaque battement cardiaque se traduit (Figure 7: Electrocardiogramme normal) :

- Par une onde P qui correspond à la dépolarisation des oreillettes
- Un intervalle PR ou PQ qui correspond au temps de conduction auriculo-ventriculaire (dépolarisation du nœud auriculo-ventriculaire et du tronc du faisceau de His et de ses branches).
- Une onde QRS qui correspond à la dépolarisation des ventricules
- Une onde T qui correspond à la repolarisation terminale (phase 3 du PA)



<http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-electrocardiogramme-3353/>

Figure 7: Electrocardiogramme normal

Une fréquence cardiaque normale se situe autour de 70-80 battements par minute au repos. Elle subit de nombreuses variations physiologiques en fonction de l'exercice physique et des émotions.

III. Arythmies cardiaques

III.1 Généralités

Les arythmies cardiaques sont secondaires à une altération d'une des trois propriétés fondamentales de la fibre cardiaque : l'automaticité, la conductibilité ou l'excitabilité. La majorité des arythmies sont bénignes et se traduisent principalement par des symptômes désagréables pour le patient. Cependant, certaines peuvent être dangereuses et vont nécessiter un traitement pour prévenir les complications hémodynamiques et les morts subites. On distingue plusieurs types d'arythmies en fonction de la fréquence cardiaque, du site anatomique et de la durée d'évolution.

- Les arythmies peuvent être caractérisées en fonction de leur fréquence cardiaque :
 - Une tachycardie se définit par une fréquence cardiaque > 100 battements par minute
 - Une bradycardie se définit par une fréquence cardiaque < 50 battements par minute

- Les arythmies peuvent être classées en fonction du site anatomique d'où elles proviennent :
 - Les bradycardies peuvent être de deux types :
 - Bradycardie auriculaire : On différencie la **bradycardie sinusale** secondaire à une anomalie de fonctionnement de l'automatisme du nœud sinusal de Keith et Flack du **bloc sino-auriculaire** lié à un défaut de transmission entre le nœud sinusal et les oreillettes.
 - Blocs auriculo-ventriculaires qui traduisent des troubles de la conduction de degrés, de localisation et de causes variables.
 - Les tachycardies peuvent être de trois types :
 - Tachycardies supra-ventriculaires
 - Tachycardies jonctionnelles (entre les oreillettes et les ventricules)
 - Tachycardies ventriculaires
- Les arythmies peuvent être de trois sortes en fonction de leur durée d'évolution :
 - Paroxystiques, lorsqu'elles sont transitoires et qu'elles s'arrêtent spontanément
 - Prolongées, lorsqu'elles ne se terminent pas sans traitement
 - Permanentes, lorsqu'elles persistent malgré le traitement utilisé

III.2 Mécanisme

Les arythmies cardiaques sont dues à des anomalies dans la génération ou la conduction de l'influx électrique.⁴

III.2.1 Les anomalies de génération de l'influx électrique

Ces types d'anomalies peuvent être secondaires à des troubles de l'automatisme ou à des activités déclenchées.

Les anomalies de l'automatisme (survenue spontanée de la pente de dépolarisation diastolique, sans PA initiateur) sont dues à deux phénomènes :

- Les **pace-makers subsidiaires** du système His-Purkinje. Ces pace-makers restent latents physiologiquement car ils sont inhibés par les impulsions d'origines sinusales, plus rapides, qui les empêchent d'atteindre leur seuil d'activation. Un ralentissement critique de l'activité sinusale ou bien la présence de bloc auriculo-ventriculaire peuvent rendre dominants ces pace-makers latents. Ils sont alors responsables d'échappements jonctionnels ou ventriculaires.
- Des cellules qui présentent une **dépolarisation partielle de repos** avec un potentiel membranaire moins négatif que la normale, se rapprochant du seuil d'activation. Cet effet est retrouvé en cas d'altération des fibres cardiaques d'origine ischémique, dégénératif ou toxique.

Les activités des cellules myocardiques peuvent être déclenchées par des post-dépolarisations, ou oscillations dépolarisantes dépendantes de PA précédents (Figure 8 : Différents types d'activités déclenchées). On distingue les post-dépolarisations précoces qui surviennent avant la fin de la repolarisation (pendant les phases 2 ou 3 du PA) des post-dépolarisations tardives qui surviennent à la fin de la repolarisation pendant la phase 4.

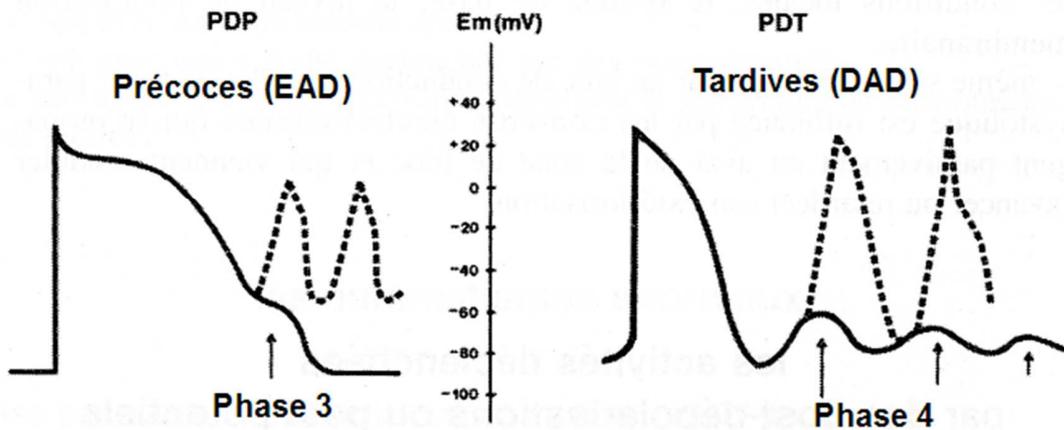


Figure 8 : Différents types d'activités déclenchées

A gauche : PA dont la repolarisation est interrompue par une post-dépolarisation précoce (flèche).

A droite : PA suivi d'oscillations membranaires avec trois post-dépolarisations tardives. Les pointillés représentent les PA spontanés si le potentiel seuil est atteint.

III.2.2 Les anomalies de conduction de l'influx électrique

Elles sont à l'origine de phénomène de réentrée (Figure 9 : Mécanisme de réentrée). Cela signifie qu'une impulsion électrique d'origine sinusale ou ectopique ne s'éteint pas après contraction du myocarde, en raison d'une conduction très lente dans des fibres ou des tissus. Cette même impulsion peut alors ré-exciter les cellules myocardiques qui sont sorties de leur période réfractaire.

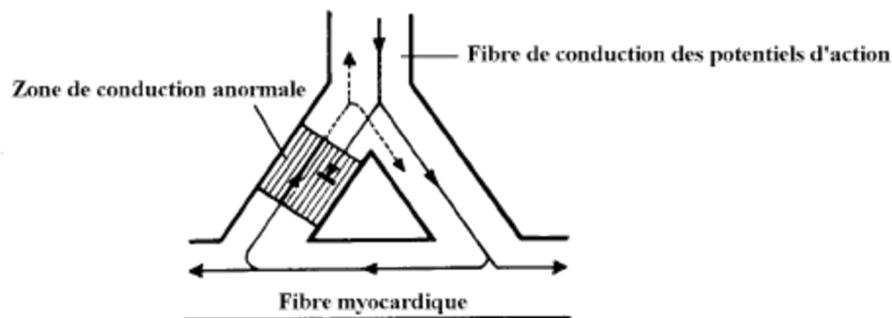


Figure 9 : Mécanisme de réentrée

En cas de conduction normale, une impulsion électrique pénètre par la fibre de conduction des potentiels d'action qui se subdivise en deux branches (droite et gauche) au contact d'une fibre musculaire (Figure 9 : Mécanisme de réentrée). L'impulsion provenant de la branche droite de la fibre de conduction rejoint celle de la branche gauche au niveau de la zone de fibre myocardique, puis meurt au point de collision. En effet, l'impulsion venant de la branche droite ne peut pas pénétrer dans la branche gauche en raison de la période réfractaire créée par le cheminement de l'impulsion dans la branche gauche et réciproquement.

En cas de conduction anormale, par exemple au niveau de la branche gauche de la fibre de conduction (Figure 9 : Mécanisme de réentrée) : le potentiel d'action ne pourra pas circuler dans le sens fibre de conduction-fibre myocardique (on parle de bloc unidirectionnel), il circulera uniquement par la branche droite, passera la zone de fibre myocardique pour rejoindre la branche gauche de l'autre côté. Si la conduction à travers la branche gauche est suffisamment ralentie, l'impulsion qui en émerge trouvera des cellules sorties de leur période réfractaire et une nouvelle activation des cellules myocardiques sera possible. Cette nouvelle impulsion pourra se propager dans la branche droite de la fibre de conduction si les cellules sont aussi sorties de leur période réfractaire, réalisant un mouvement circulaire. Ce phénomène constitue un circuit de réentrée.

Plusieurs conditions sont donc nécessaires au phénomène de réentrée :

- Présence d'un bloc unidirectionnel (conduction dans un sens et pas dans l'autre)
- Vitesse de conduction suffisamment lente
- Période réfractaire suffisamment courte

Une réentrée peut être unique et se traduire par une simple extrasystole, ou bien se pérenniser et constituer une tachycardie.

On parle de macro-réentrée lorsque le chemin parcouru par l'impulsion est grand et forme des mouvements circulaires. Une micro-réentrée ne concerne que quelques millimètres de tissu auriculaire ou ventriculaire.

III.2.3 Influence du système nerveux autonome

La stimulation sympathique ou la prise de médicaments bêta-adrénergique ont plusieurs effets :

- Augmentation de la vitesse de conduction des PA
- Augmentation des pentes de dépolarisation diastoliques spontanées ayant pour conséquence une accélération des cellules pacemakers
- Augmentation de la fréquence de décharge du nœud sinusal

La stimulation parasympathique a d'autres effets :

- Diminution de la fréquence de décharge du nœud sinusal
- Ralentissement de la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire

III.3 Les tachycardies

Les principales causes de tachycardies sont une augmentation de l'automatisme cardiaque, les phénomènes de réentrée et la ré excitation focale.⁵

III.3.1 Tachycardies ventriculaires

La TV est un trouble du rythme cardiaque qui s'élève à une fréquence de plus de 100 batt./min. Elle est secondaire à la succession d'au moins quatre extrasystoles ventriculaires (ESV) consécutives. Les causes les plus fréquentes de TV sont la présence d'une cardiopathie structurelle, d'une ischémie myocardique (SCA) et de troubles électrolytiques, et elle reste idiopathique dans 10 % des cas. Les différents types de TV sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1 : Classification des tachycardies ventriculaires).

Type de tachycardie	Définition	Facteurs favorisants	Evolution
TV incessante	TV récurrente	Tumeur myocardique Cardiomyopathie (enfants) Coronarographie Période post-angioplastie Antiarythmiques de classe Ic	
TV paroxystique ou non soutenue	FC > 100 batt./min Durée < 30s	IDM	
TV soutenue	FC > 100 batt./min Durée > 30s		
TV à QRS large	120 < FC < 200 batt./min QRS ≥ 0,12 s		
Torsade de pointe	TV polymorphe de courte durée Intervalle QT > 0,45 s	Bradycardie Hypokaliémie Substance proarythmogène Médicaments qui allongent l'espace QT	Risque de FV
Flutter ventriculaire	TV monomorphe très rapide FC > 250 batt./min	Cœur ischémique	FV
Fibrillation Ventriculaire (FV)	Désorganisation complète de l'activité mécanique et électrique des ventricules FC > 350 batt./min	Infarctus Bloc de branche droit SCA	25 à 51% de décès <u>Pour les survivants (49 à 75%) :</u> IDM dans 20 % des cas Instabilité électrique du myocarde ventriculaire dans 80 % des cas

Tableau 1 : Classification des tachycardies ventriculaires

Parmi les différents types de TV, la plus grave et la plus redoutée est la FV qui est la plus mortelle. Les TV pouvant se compliquer de FV (Torsade de pointe et flutter auriculaire) doivent donc être prises en charge à temps et évitées, en supprimant les facteurs favorisants tels que l'association de médicaments torsadogènes entre eux, l'administration d'un médicament torsadogène chez un patient en hypokaliémie...

III.3.2 Tachycardies supra ventriculaires

III.3.2.1 Epidémiologie et classification

La prévalence des tachycardies supra ventriculaires est de 2.29 pour 1000 personnes selon une étude américaine de 1996.⁶ Elles affectent 570 000 personnes avec environ 90 000 nouveaux cas par an. Le risque d'apparition de ce trouble du rythme est deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, et augmente chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Ces arythmies peuvent altérer la qualité de vie, en fonction de la fréquence et de la durée des épisodes, et si ses crises surviennent en dehors d'un effort physique.

Ce groupe de tachycardies comprend des tachycardies non auriculaires (Tableau 2 : Tachycardies supra ventriculaires non auriculaires) et des tachycardies auriculaires.

	Origine	Fréquence cardiaque	Conséquences
Tachycardie Sinusale	Nœud sinusal	100 batt./min	Insuffisance cardiaque Aggravation d'un SCA
Tachycardie Jonctionnelle	Jonction auriculo-ventriculaire (y compris le faisceau de His)	120 à 220 batt./min	Bégnine chez l'adulte Décès important chez l'enfant suite à l'apparition d'une insuffisance cardiaque
Tachycardie par réentrée nodale	Nœud auriculo-ventriculaire	180 à 200 batt./min	Bonne tolérance, effets secondaires bénins.

Tableau 2 : Tachycardies supra ventriculaires non auriculaires

III.3.2.2 Tachycardies auriculaires

III.3.2.2.1 Généralités

Les tachycardies auriculaires ont pour point de départ l'oreillette droite ou gauche.

La tachycardie atriale se définit par la présence de plus de trois extrasystoles auriculaires consécutives. Elle peut être secondaire à un phénomène de réentrée, à un automatisme anormal ou bien à des activités déclenchées. Les oreillettes battent très régulièrement à 200 batt./min environ. Ce type d'arythmie représente 15% des ECG des patients âgés de plus de 60 ans. Dans ce trouble du rythme, on observe un retour à la ligne iso-électrique entre les auriculogrammes.

Les étiologies de la tachycardie auriculaire sont multiples :

- Médicaments antiarythmiques, surdosage en ATD tricycliques
- Cœur pulmonaire chronique
- Déséquilibre électrolytique, hypomagnésémie, hypokaliémie
- Désordre cardiaque primaire (cardiopathie congénitale, IC, péricardite, valvulopathie, syndrome de Wolff-Parkinson-White)
- Hypoxie
- Intoxication digitalique
- Maladie coronaire
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Pneumopathie aigüe
- Stimulants exogènes (alcool, nicotine, caféine)
- Hypertension systémique
- Hyperthyroïdie

Le traitement de la TA repose sur :

- La diminution de la consommation d'excitants induisant cette arythmie (alcool, caféine, nicotine)
- La correction de l'agent causal
- La neutralisation des circuits de réentrée par traitement pharmacologiques, cardioversion électrique ou ablation par thermoénergie ou cryoénergie.

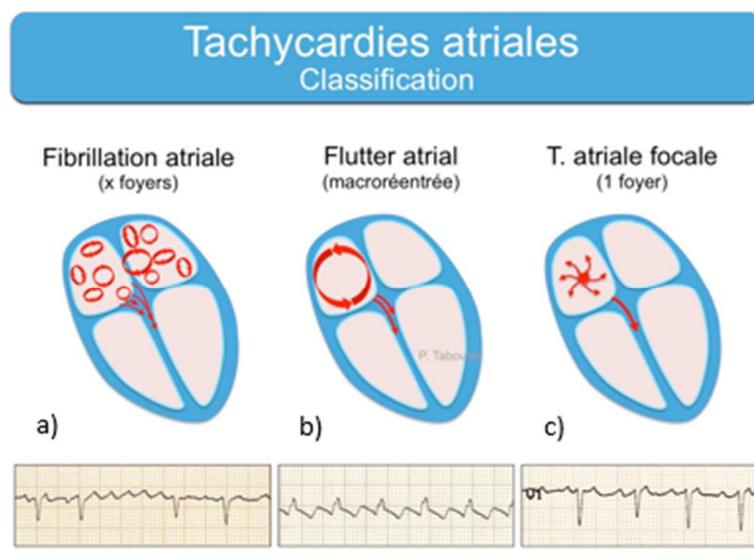
On distingue plusieurs types de TA en fonction de l'activité auriculaire et du mécanisme électrophysiologique (Figure 10 : Classification des tachycardies auriculaires) :

Tachycardies atriales régulières

- Flutter auriculaire
- Tachycardie atriale ectopique

Tachycardies atriales irrégulières

- Fibrillation auriculaire
- Tachycardie atriale multifocale



http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=t&id_lex=435

Figure 10 : Classification des tachycardies auriculaires

III.3.2.2.2 Tachycardies atriales régulières

On distingue deux types de tachycardies atriales régulières : le flutter auriculaire et la tachycardie auriculaire ectopique.

- Le flutter auriculaire est une tachycardie auriculaire secondaire à un macro circuit de réentrée. L'ECG de ce trouble du rythme est caractéristique. Les auriculogrammes décrivent un mouvement en battement d'ailes (*flutter*) rapide et régulier sans retour à la ligne isoélectrique (Figure 10 : Classification des tachycardies auriculaires). La fréquence auriculaire est très rapide (300 batt./min) et s'accompagne d'une fréquence ventriculaire d'environ 150 batt./min. Environ 55% des flutters auriculaires durent moins de 7 jours, et plus de 10% durent plus d'un an.

Le flutter partage les étiologies, les conséquences hémodynamiques et le pronostic de la FA bien qu'il soit moins emboligène.

Les étiologies favorisant la survenue d'un flutter auriculaire sont multiples :

- Alcoolisme
- Anomalie du septum auriculaire
- Cardiomyopathie
- Patient âgé avec maladie cardiaque structurelle
- Embolie pulmonaire
- Hyperthyroïdie
- Péricardite
- Hypoxie
- IC gauche
- Intervention chirurgicale cardiaque
- Intoxication médicamenteuse à la digitale ou à la quinidine
- Maladie coronarienne
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Maladie valvulaire mitrale ou aortique

Le traitement de choix repose sur la manœuvre vagotonique et le massage du sinus carotidien. Un traitement anti arythmique peut être utilisé.

- La tachycardie auriculaire ectopique est caractérisée par une activité auriculaire organisée et régulière, avec un retour à la ligne isoélectrique entre deux ondes P, ce qui la différencie de l'aspect classique d'un flutter auriculaire. La fréquence des oreillettes est comprise entre 100 et 250 batt./minute. Les principales causes de cette arythmie sont l'intoxication à la digitale, une maladie cardiaque avancée et la déplétion potassique induite par les diurétiques.

III.3.2.2.3 Tachycardies auriculaires irrégulières

Dans ce groupe de tachycardies on retrouve la tachycardie auriculaire multifocale et la fibrillation auriculaire.

- Une tachycardie atriale multifocale est caractérisée par un rythme rapide (100 à 150 batt./min) et irrégulier, avec au moins 3 morphologies différentes d'onde P à l'ECG. Dans 50 % des cas cette arythmie est associée à un flutter ou une fibrillation auriculaire. Elle est souvent associée au syndrome pulmonaire obstructif chronique, au cœur pulmonaire, au diabète ou à un traitement bronchodilatateur.
- La fibrillation auriculaire est caractérisée par une activité électrique auriculaire désynchronisée et anarchique. Environ 6% des patients âgés de plus de 65 ans présentent de la FA. La fréquence auriculaire est de l'ordre de 400 à 700 batt./min. La fréquence ventriculaire est rarement supérieure à 180 batt./min car le NAV filtre les impulsions provenant des oreillettes.

2^{ème} PARTIE : Fibrillation Auriculaire et complications thromboemboliques

I. Fibrillation Auriculaire

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme auriculaire le plus fréquent et le plus banal. Elle correspond à une désorganisation complète de l'activité électrique des oreillettes qui ont perdu toute synchronisation et qui battent à un rythme très rapide de 400 à 600 par minute. Elle se traduit par une perte de la systole auriculaire. C'est un trouble du rythme potentiellement grave de par ses complications évolutives.

I.1 Epidémiologie

La Fibrillation Auriculaire est la plus fréquente des tachycardies.⁷ Depuis l'identification de ce trouble du rythme en 1909,⁸ la prévalence n'a cessé d'augmenter en raison du vieillissement de la population. Selon une étude Américaine, elle est passée de 3.2 % entre 1968 et 1970 à 9.1 % entre 1987 et 1989⁹. La FA affecte actuellement plus de deux millions de patients aux Etats Unis et c'est le trouble du rythme le plus fréquent chez les patients hospitalisés pour arythmies. La prévalence de la FA augmente avec l'âge (Figure 11 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge selon différentes études), et 85% des patients atteints de FA ont plus de 65 ans. Elle survient essentiellement chez des patients présentant des comorbidités cardiovasculaires (HTA, IC, maladies coronariennes ou valvulaires) ou métaboliques (diabète). La FA semble plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (1,1% vs 0,8% ; $P < 0,001$).¹⁰

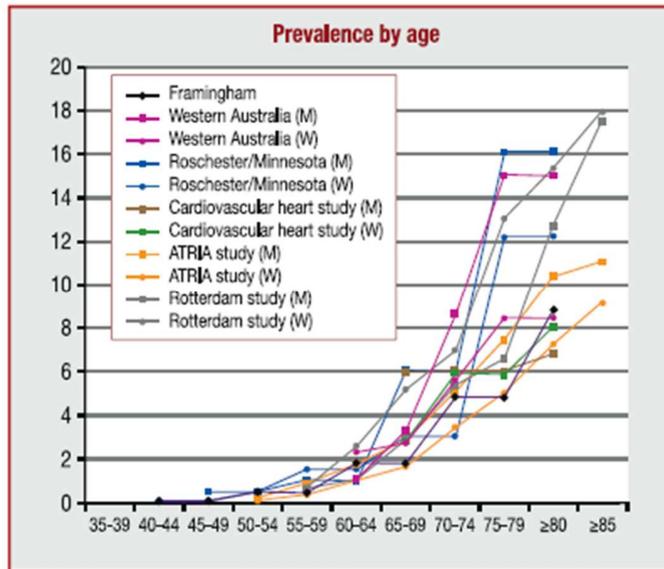


Figure 11 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge selon différentes études⁹

Selon une revue de la littérature réalisée par une équipe française, la prévalence de la FA en France est estimée entre 600 000 et 1 million de personnes, dont les deux tiers ont plus de 75 ans. Le nombre de nouveaux cas par an est estimé entre 110 000 et 230 000¹¹.

Elle est à l'origine d'une morbi-mortalité importante, avec des conséquences socioéconomiques non négligeables (hospitalisation, incapacités, prise en charge de la maladie)⁸. Selon une étude prospective française réalisée chez 671 patients atteints de FA, le coût moyen de la prise en charge de cette arythmie est de 3209 € par patient et par an.¹² La répartition des coûts a montré que le budget principal provenait des hospitalisations (Figure 12 : Répartition des coûts engendrés par la prise en charge de la FA en France¹²).

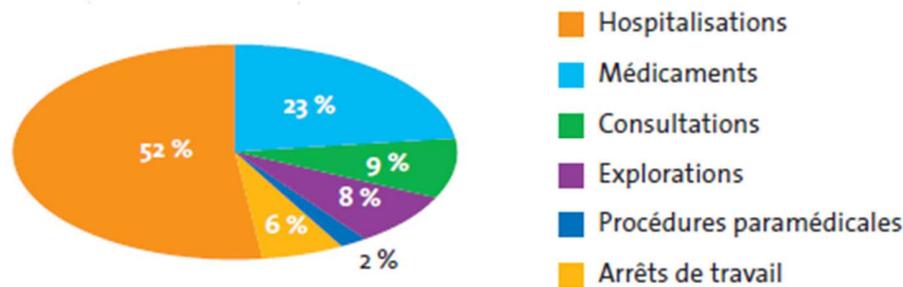


Figure 12 : Répartition des coûts engendrés par la prise en charge de la FA en France¹²

I.2 Classification

Classiquement, on distingue deux types de FA : la Fibrillation Auriculaire valvulaire (FAV) et la Fibrillation Auriculaire non valvulaire (FANV).¹³ La différence entre FAV et FANV est controversée, mais les recommandations définissent la FAV comme une FA associée à une valvulopathie à haut risque thromboembolique (rétrécissement mitrale, implantation d'une prothèse valvulaire mécanique). Une FA associée à d'autres valvulopathies non associés à un sur-risque thromboembolique (insuffisance mitrale, rétrécissement aortique, insuffisance aortique) n'est pas considérée comme une FAV.¹⁴ Parmi les patients atteints de FA, le taux de FAV varie de 5 à 30 %.¹⁴

L'origine de la FA est importante car elle va influencer sur le type de traitement anticoagulant à mettre en place. Le taux d'AVC est plus élevé chez les patients atteints de FAV (17 à 18 % par patient par an)¹⁵ que chez les patients atteints de FANV (2 à 10 %).¹⁶ Si les AOD peuvent être utilisés dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV, seuls les AVK sont indiqués dans la FAV car très peu d'études ont été réalisées avec les AOD.

La FA peut être classée en 3 catégories en fonction de la durée de l'épisode :

- On parle de **FA paroxystique** lorsque les crises se régularisent spontanément ou avec intervention dans les 7 jours au plus tard. Ces crises peuvent réapparaître à intervalles variables.
- La **FA persistante** se définit comme une FA qui persiste plus de 7 jours et dont le retour au rythme sinusal n'est jamais spontané et nécessite une cardioversion médicamenteuse ou électrique. Ces FA persistantes sont dites « **persistantes de longue durée** » lorsqu'elles durent plus d'un an.
- On parle de **FA permanente** lorsque le retour du rythme sinusal à la normale est impossible. Le médecin, avec l'accord du patient, décide à ce stade d'arrêter toute tentative de restauration du rythme sinusal.

I.3 Mécanisme

La FA est une arythmie supra ventriculaire causée par des facteurs complexes, multiples et étroitement liés induisant une dépolarisation anarchique des cellules auriculaires. Elle induit une fréquence auriculaire de l'ordre de 400 à 700 batt./min mais la fréquence ventriculaire n'excède pas 180 batt./min. D'après Coumel, la FA serait secondaire à l'interaction de trois composants particulièrement importants :¹⁷

- Un facteur déclenchant (le plus souvent une extrasystole auriculaire)
- Un substrat arythmogène correspondant à un ensemble d'anomalies électro physiologiques et structurales qui favorisent la survenue de circuit de réentrée.
- Un facteur de modulation : le système nerveux autonome qui peut générer le facteur déclenchant, modifier ses caractéristiques et ses effets sur le substrat arythmogène, ou encore moduler lui-même le substrat arythmogène.

Le facteur déclenchant la FA provient de deux perturbations simultanées : un trouble de la conduction (circuit de réentrée) et un trouble de l'excitabilité atriale (foyer ectopique). Un foyer ectopique (situé le plus souvent dans les veines pulmonaires) est capable de générer un PA en dehors du nœud sinusal donnant naissance à des dépolarisations prématurées. Un circuit de réentrée

correspond à la propagation inhomogène des ondes de dépolarisation à l'origine d'une conduction irrégulière et d'un ralentissement des influx électriques.

L'influx électrique initial décrit un circuit de réentrée complètement anarchique, rapide et sans fin au sein des oreillettes. Ce phénomène est à l'origine de dépolarisations secondaires qui vont entraîner une désynchronisation fonctionnelle et une inefficacité mécanique des oreillettes.

De nombreuses anomalies peuvent être responsables du substrat arythmogène :¹⁸

- Altération de la repolarisation secondaire à des altérations des courants ioniques ou à une hyperthyroïdie
- Diminution de la conduction de l'influx en relation avec une fibrose, une ischémie ou une inflammation du myocarde
- Des facteurs mécaniques tels qu'une augmentation de la pression intra auriculaire ou du volume intra auriculaire entraînant une dilatation de l'oreillette.

La désynchronisation des cellules atriales entraîne la perte de la systole atriale (mauvaise contraction des oreillettes) avec deux conséquences essentielles :

- La stagnation de la masse sanguine dans les oreillettes, source de thrombus, et éventuellement d'embolies systémiques.
- Un risque d'insuffisance cardiaque, du fait d'un mauvais remplissage ventriculaire.

D'autre part, le nœud auriculo-ventriculaire est dépassé et ne joue plus son rôle de filtre, laissant passer des ondes de dépolarisation entraînant une contraction trop rapide des ventricules.

Les principales étiologies de la FA sont :

- L'âge
- Les facteurs augmentant l'activité sympathomimétique (exercice physique)
- L'adénosine, la digitale
- Contexte infectieux : affections broncho-pulmonaires, péricardite, cardite rhumatismale
- Certaines pathologies cardiaques : cardiomyopathie, cardiopathie congénitale, cardiopathie ischémique, syndrome de la maladie du sinus et de Wolff-Parkinson-White, valvulopathie mitrale.

- Chirurgie thoracique et contexte péri-opératoire
- Facteurs génétiques
- Facteurs toxiques (alcoolisation aiguë)
- L'HTA
- L'hyperthyroïdie
- Un pneumothorax
- Une rupture de l'œsophage
- Une embolie pulmonaire

I.4 Conséquences de la FA

Les patients atteints de FA ont un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues que les patients sans FA. L'étude Framingham (réalisée sur 621 patients atteints de FA) a montré que le risque de mortalité était 1,5 à 2 fois plus important respectivement chez les hommes et les femmes atteints de FA que chez les sujets sains. La survie moyenne des hommes entre 55 et 65 ans était de 12,1 ans en cas de FA versus 12,6 ans en absence de FA.¹⁹ La survie moyenne des femmes âgées de 55 à 65 ans atteintes de FA était de 12,1 ans versus 21,3 ans en absence de FA. L'augmentation de la mortalité chez les patients atteints de FA par rapport à un groupe contrôle a été confirmée par une étude suédoise conduite sur une durée de 13 ans (de 1995 à 2008) incluant un effectif très important de patients atteints de FA (n = 272 186) (Figure 13 : Mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de FA versus groupe contrôle).²⁰ Plusieurs études ont montré que le taux de mortalité était plus élevé chez les femmes que chez les hommes atteints de FA.^{19,20} Cette observation peut s'expliquer par un risque d'AVC plus important chez les femmes atteints de FA. En effet, il a été montré que l'incidence des AVC ischémiques augmentait de 47 % chez les femmes atteintes de FA par rapport aux hommes avec un taux annuel d'AVC respectivement de 6,2 versus 4,2 (P<0.0001). La FA est associée à une morbidité accrue avec des complications hémodynamiques et thromboemboliques.

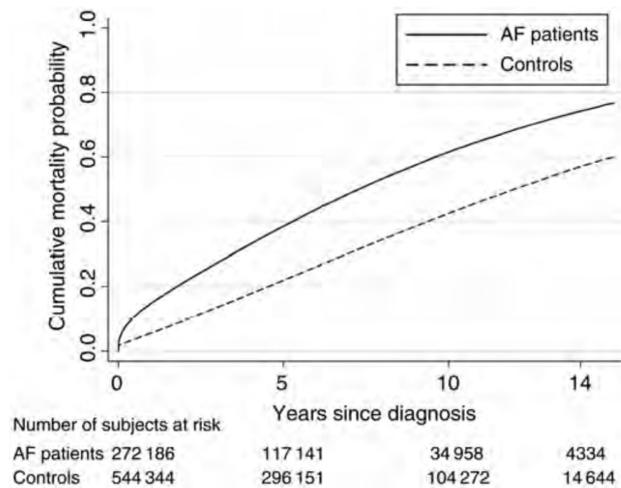


Figure 13 : Mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de FA versus groupe contrôle²⁰

I.4.1 Complications hémodynamiques

En raison d'une perte de la contraction auriculaire et d'une réduction de la durée de la diastole ventriculaire (diminution du remplissage ventriculaire et de la perfusion coronarienne), une baisse du débit cardiaque de l'ordre de 20 à 30 % est observée. Cette baisse est d'autant plus marquée s'il existe une gêne au remplissage des ventricules (sténose mitrale par exemple) ou bien une altération de la contractilité du myocarde ventriculaire (cardiomyopathie ou Insuffisance Cardiaque). Parmi les 921 patients de l'étude Framingham ayant développé une FA, 16 % ont développé une insuffisance cardiaque par la suite.²¹

I.4.2 Complications thromboemboliques

La baisse du débit cardiaque favorise la stase sanguine créée par la perte de l'activité organisée des oreillettes, entraînant la formation de thrombus dans l'auricule et l'oreillette gauche. Au cours de la FA, les oreillettes ont une activité totalement désorganisée, elles se contractent trop rapidement et n'expulsent pas totalement le sang. La stase sanguine dans l'auricule gauche associée à une dysfonction endothéliale et à une hypercoagulabilité favorise la formation de thrombus avec un risque d'AVC ischémique 4 à 5 fois supérieure par rapport à la population non atteinte de FA.^{22,23}

Il a été montré que la FANV entraînait un AVC cardio embolique dans 57% des cas.²⁴ Certaines études ont montré une augmentation du risque de récurrence et de la gravité des AVC chez les patients atteints de FA (*Tableau 3 : Incidence des AVC en fonction de l'âge et de la présence ou non d'une FA pendant les 5 premières années après un premier AVC chez les patients non anti coagulés*).^{25,26} En effet, les patients atteints de FA qui ont souffert d'un premier AVC ont 1,8 fois plus de risque de développer un second AVC que les patients sans antécédents de FA.²⁷

Rythme cardiaque	Nombre de patients	Suivie (patient/année)	AVC récurrents		AVC récurrents graves	
			Nombre	%	Nombre	%
> 70 ans						
FA	28	87	7	25 %	6	25 %
Rythme Sinusal Normal	210	873	31	14 %	14	6%
< 70 ans						
FA	175	316	46	26 %	37	21 %
Rythme Sinusal Normal	269	783	45	17 %	36	13 %

Tableau 3 : Incidence des AVC en fonction de l'âge et de la présence ou non d'une FA pendant les 5 premières années après un premier AVC chez les patients non anti coagulés

L'étude Framingham a montré que le risque d'AVC augmentait avec l'âge. Cette étude a évalué l'impact de différentes pathologies cardiovasculaires, y compris la FA sur la survenue d'AVC après 34 ans de suivi.²⁸ Elle a mis en évidence que le taux d'AVC augmentait de 6,5 % pour les patients âgés de 50 à 59 ans, à 30,7 % pour les patients âgés de 80 à 89 ans.²³

Les patients atteints de FAV ont un risque plus élevé de complications thromboemboliques avec un taux entre 4 et 6 % par an chez les patients porteurs de sténose mitrale.

Le risque global d'AVC chez les patients atteints de FA a été évalué aux alentours de 5% par an, avec une grande variabilité en fonction de la présence de facteurs de risque thromboemboliques coexistants.^{29,30} De nombreuses études ont tenté de définir des critères cliniques permettant de classer les patients atteints de FA en deux catégories (risque faible ou élevé de développer un AVC) afin de sélectionner les patients nécessitant une anticoagulation orale. Les principaux facteurs de risque augmentant la probabilité de survenu d'un AVC chez les patients atteints de FA sont l'âge avancé, le sexe féminin, le diabète, une fraction d'éjection ventriculaire faible, l'IC et l'HTA.³⁰ L'analyse des facteurs de risque est donc primordiale chez les patients atteints de FA afin de déterminer le traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire le plus adapté.

I.4.3 Impact sur la qualité de vie

La plupart des patients qui ont été victimes d'un AVC ischémique imputable à leur FA gardent des séquelles sur le long terme.

Différentes études ont identifié la FA comme facteur de risque indépendant de déficience cognitive.^{31,32,33} En effet, la prévalence des troubles cognitifs chez les patients hospitalisés atteints de FA peut atteindre 26 à 51 %.^{42,43} Cependant, cette observation reste controversée et d'autres études n'ont pas montré d'augmentation significative de démence et de maladie d'Alzheimer chez les patients très âgés atteints de FA.³⁴

D'autre part, une étude prospective multicentrique conduite de 2001 à 2004 incluant 31 506 patients dont 3068 atteints de FA a montré une perte d'autonomie dans la réalisation des tâches quotidiennes et une augmentation des séjours en établissements de soins de longue durée.³⁵

La contrainte des symptômes des patients atteints de FA influe sur l'humeur et augmente le risque de dépression et d'anxiété. Plusieurs études ont montré qu'à l'inverse, l'état dépressif pouvait aggraver la perception des symptômes des patients atteints de FA.^{36,37,38}

Le registre prospectif ORBIT-AF a montré que 31 % des patients atteints de FA avait été hospitalisé au moins une fois en un an et 10 % deux fois ou plus.³⁹ L'hospitalisation est fréquente chez les patients souffrant de FA et l'amélioration de la surveillance des symptômes, du rythme cardiaque et des comorbidités associés doit être privilégiée pour réduire les coûts de prise en charge.

I.4.4 Coût relatif aux complications de la FA

Les nombreuses complications notamment cardiovasculaires secondaires à la FA ont un impact économique non négligeable. Une analyse rétrospective de tous les patients atteints de FA hospitalisés en France entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012 a évalué le coût des complications associées. Plus de 530 000 patients atteints de FA ont ainsi été hospitalisés sur l'année 2012 dont 50,2 % pour des complications cardiovasculaires et 7 % de complications thromboemboliques (AVC, AIT, Embole systémique). Le coût total des complications cardiovasculaires a été évalué à 1,94 milliard d'euros, dont 362 millions relatif au coût des complications thromboemboliques (Figure 14 : Coût des complications cardiovasculaires de la FA⁵).

Le coût des AVC ischémiques représentait 62 % du coût des complications thromboemboliques (Figure 15 : Coût des complications thromboemboliques de la FA⁵⁶).

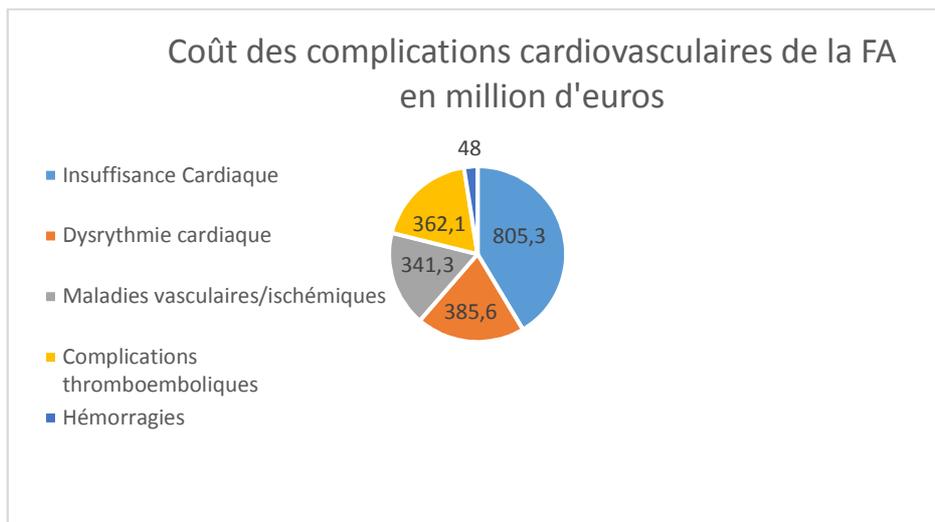


Figure 14 : Coût des complications cardiovasculaires de la FA⁵

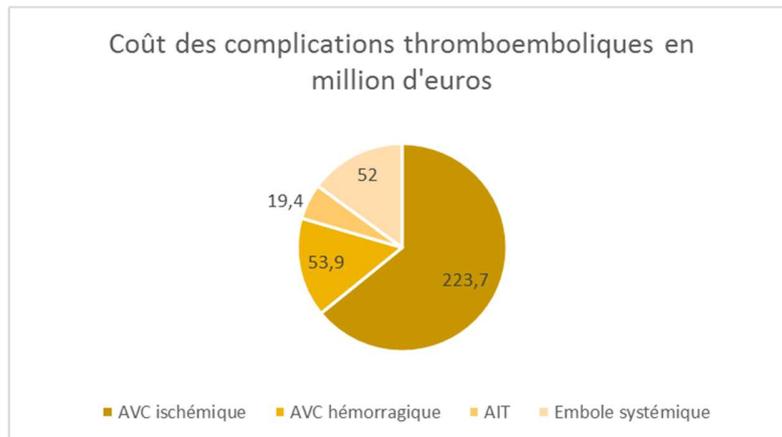


Figure 15 : Coût des complications thromboemboliques de la FA⁵⁶

Une autre analyse rétrospective américaine conduite entre 2006 et 2008 a déterminé l'impact économique associé aux AVC et aux saignements majeurs chez les patients atteints de FANV (Figure 16 : Coût des AVC et hémorragies majeures liés à la FA aux Etats-Unis).⁴⁰ Cette étude a inclus 9455 patients atteints de FA qui ont été suivis sur une période de 12 mois pour lesquels les coûts de prise en charge des complications ont été évalués. Ces patients ont été répartis en 4 cohortes :

- Cohorte 1 (n = 8905) : patients n'ayant pas eu de complications (ni AVC ni hémorragies)
- Cohorte 2 (n = 276) : patients ayant présenté une hémorragie majeure mais pas d'AVC
- Cohorte 3 (n = 261) : patients ayant présenté un AVC ischémique sans accident hémorragique
- Cohorte 4 (n = 13) : patients ayant présenté un AVC et un accident hémorragique majeur.

Le coût moyen des complications thromboemboliques a été estimé à 238 835 \$ pour l'ensemble des cohortes. La cohorte 4 des patients ayant présenté un AVC et un accident hémorragique a entraîné le coût le plus important de 72 984 \$ (soit 30 % du coût moyen).

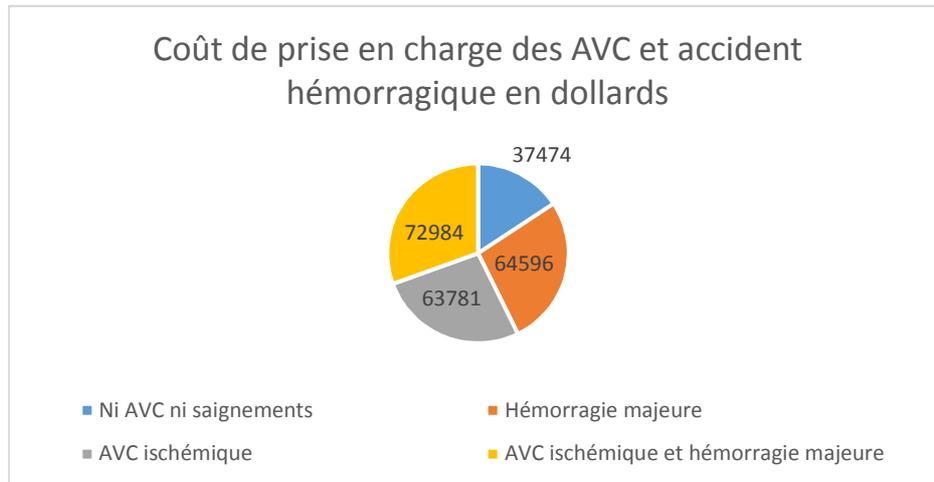


Figure 16 : Coût des AVC et hémorragies majeures liés à la FA aux Etats-Unis

Ces deux études mettent en avant l'impact économique majeur des complications associées à la FA et la nécessité d'une prise en charge adaptée de la FA afin d'anticiper notamment les complications cardiovasculaires et thromboemboliques.

I.5 Prise en charge de la FA

La prise en charge de la FA repose sur 3 objectifs principaux⁴¹ :

- Restaurer le rythme sinusal
- Restaurer la fréquence cardiaque
- Prévenir les complications thromboemboliques

La prise en charge initiale est symptomatique et repose sur la prévention des complications associées à la FA (Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge de la FA).

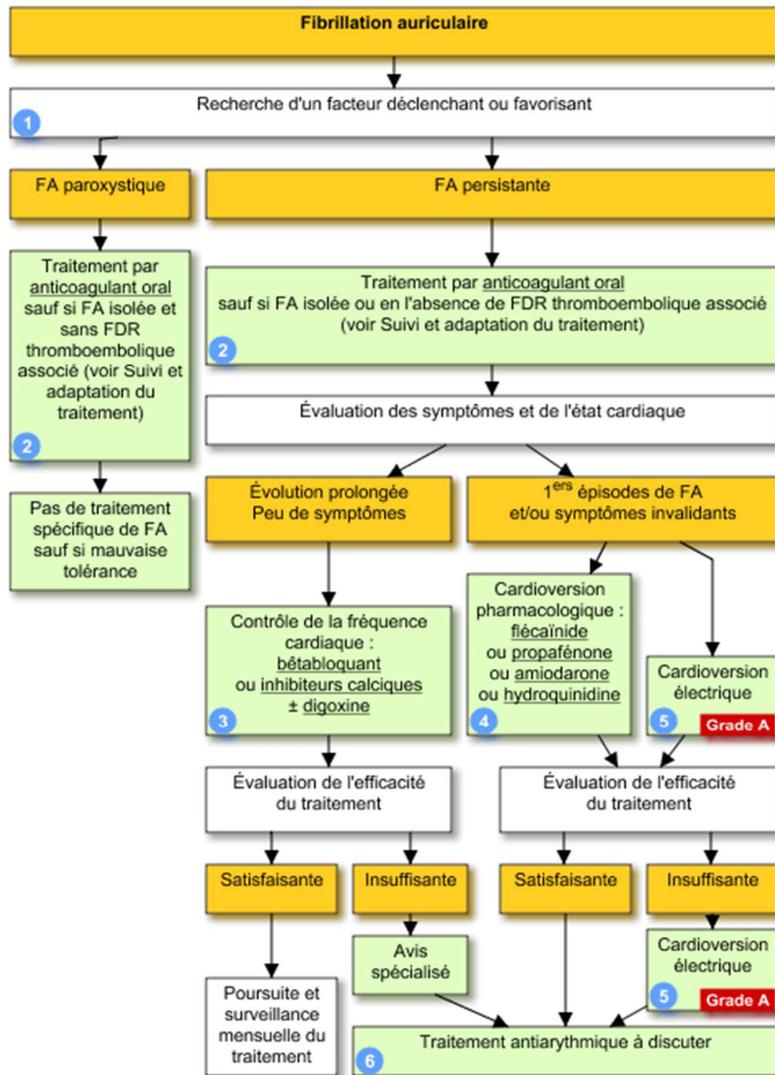


Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge de la FA (VIDAL recos)

Il convient dans un premier temps de rechercher une FA secondaire qui pourrait être déclenchée par les facteurs suivant : HTA, insuffisance cardiaque symptomatique, ischémie myocardique aiguë, suites d'une chirurgie cardiaque, myocardites, hyperthyroïdie, pathologies pulmonaires aiguës, embolie pulmonaire, épisode infectieux, intoxication alcoolique aiguë, anomalie du septum inter auriculaire, diabète, obésité, BPCO, insuffisance rénale chronique.

L'examen minutieux de l'ECG doit être réalisé pour rechercher une anomalie cardiaque structurale (IDM récent, hypertrophie du ventricule gauche, bloc de branche ou pré-excitation ventriculaire, signes de cardiomyopathie ou d'ischémie).

Ensuite, l'évaluation du retentissement de la FA est estimée par le score EHRA. (Tableau 4 : Quantification des symptômes de la FA par le score EHRA)

	Sévérité des symptômes	Retentissement
EHRA I	Aucun	Activité quotidienne normale
EHRA II	Modérés	Activité quotidienne normale
EHRA III	Sévères	Activité quotidienne affectée
EHRA IV	Invalidants	Activité quotidienne interrompue

Tableau 4 : Quantification des symptômes de la FA par le score EHRA

La décision thérapeutique repose également sur la durée de la FA. En cas de FA paroxystique, seule une anticoagulation est recommandée, voire aucun traitement, si la FA est isolée sans aucun facteur de risque.

En cas de FA permanente, outre le traitement anticoagulant, un traitement pharmacologique peut être nécessaire en fonction des symptômes et de l'état cardiaque : ⁴²

- Si la FA se manifeste avec peu de symptômes, l'objectif principal est de ralentir la fréquence cardiaque afin d'atteindre 60 à 80 batt./minute au repos et 90 à 115 batt./min à l'effort modéré :
 - o Lorsque la FA date de moins de 48h, le retour à la normale du rythme sinusal est spontané dans 50% des cas. L'étude DAAF a montré que l'utilisation de la digoxine n'accélérait pas le retour à la normale du rythme sinusale dans les FA de moins de 48h.⁴³

- Dans les FA de plus de 48h, un traitement visant à ralentir la fréquence cardiaque est recommandé :
 - Les bêta-bloquants et la digoxine sont les traitements de choix en cas d'IC associée.
 - En l'absence de cardiopathie ou en cas d'HTA, de maladie coronaire ou de BPCO on préférera les *B* Bloquants (cardiosélectifs si BPCO associée), ou les inhibiteurs calciques non dihydropyridines (diltiazem ou verapamil).
 - Certains antiarythmiques ont également la propriété de ralentir la fréquence cardiaque (amiodarone, dronaderone, sotalol et propafenone) mais ne doivent être utilisés que chez les patients nécessitant une régularisation du rythme sinusal.
- Si les symptômes sont invalidants, l'objectif principal est de rétablir le rythme sinusal par cardioversion pharmacologique ou électrique précédée d'une anticoagulation efficace pendant au moins 3 semaines.
 - Une cardioversion électrique consiste à délivrer, sous anesthésie générale, une décharge électrique par l'intermédiaire de deux électrodes cutanées en contact avec le thorax du patient pour rétablir le rythme sinusal à une fréquence <100 batt./min. Son efficacité est proche de 90% pour tous types de FA⁴⁴ et supérieure à la cardioversion pharmacologique (86,7% vs 54,5%)⁴⁵, mais c'est une technique qui nécessite une anesthésie générale et qui est à haut risque d'évènements thromboemboliques. En effet, elle est associée à une augmentation de 50% du risque d'évènements thromboemboliques en 1 an chez les patients non anticoagulés.⁴⁶ Un traitement anticoagulant est fortement recommandé 3 semaines avant et 4 semaines après la cardioversion.⁴⁷

Elle est recommandée en cas de score EHRA de III ou IV⁴¹ et chez les patients en FA rapide ne répondant pas assez rapidement aux mesures pharmacologiques, si les facteurs de risque suivant sont présents :

- Ischémie myocardique en évolution,
 - Angine de poitrine,
 - Hypotension symptomatique,
 - Insuffisance cardiaque,
 - FA impliquant une pré-excitation avec une tachycardie rapide ou une instabilité hémodynamique.
- La cardioversion pharmacologique repose sur un traitement médicamenteux anti arythmique sélectionné en fonction de l'état cardiaque sous-jacent :
- Les antiarythmiques de classe Ic (flecaine, propafenone), de classe II (sotalol) ou de classe III (amiodarone) sont indiqués en première intention en l'absence de cardiopathie.
 - Le sotalol et l'amiodarone sont indiqués en présence de cardiopathie ischémique, et seule l'amiodarone est recommandé en cas d'IC.
 - Une méta-analyse conduite par Chevalier et ses collaborateurs a montré que la cardioversion pharmacologique pouvait être tentée dans les FA de moins de 7 jours pour éviter le recours à la cardioversion électrique.⁴⁸
 - La cardioversion pharmacologique sera toujours associée au traitement standard associant un IEC ou un ARA II, une statine, et un bêta-bloquant.
- Les FA sont souvent déclenchées par des foyers ectopiques, et l'ablation de ces foyers peut éliminer une FA.⁴⁹ L'ablation par cathéter du foyer ectopique responsable de la FA est une technique utilisée pour rétablir et maintenir le rythme sinusal des patients atteints de FA paroxystique, symptomatique, récidivante et résistante à au moins deux anti arythmiques. Cette procédure est utilisée pour prévenir les récurrences de FA.⁴² Plusieurs techniques sont connues à l'heure actuelle, de l'isolement total des veines pulmonaires supérieures gauches⁷⁵ aux nouvelles techniques d'ablation par radiofréquence, laser ou cryothérapie⁵⁰.

II. Prévention des complications thromboemboliques

Les modalités de prévention des complications thromboemboliques reposent sur la recherche d'une pathologie valvulaire associée, l'évaluation du risque thromboembolique et une éligibilité à une ACO (Figure 18 : Stratégie de prévention des AVC chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie).⁴²

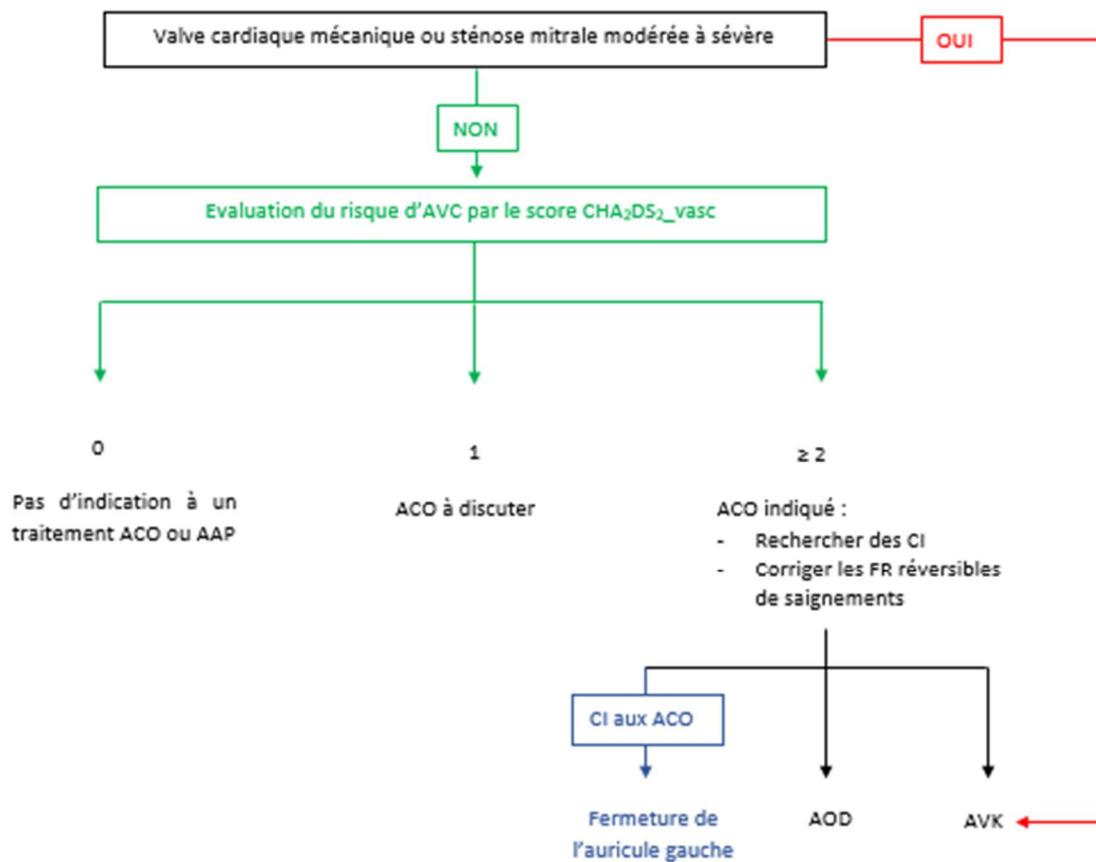


Figure 18 : Stratégie de prévention des AVC chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie⁴²

II.1 Prédiction du risque d'AVC et de saignements⁵¹

II.1.1 Stratification du risque thromboembolique

Deux scores ont été validés afin de stratifier le risque d'AVC chez les patients atteints de FA : CHADS₂ et CHA₂DS₂-Vasc.

CHADS₂ est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un facteur de risque à rechercher systématiquement chez un patient ayant une FA :

- C pour insuffisance cardiaque
- H pour HTA
- A pour âge supérieur à 75 ans
- D pour diabète
- S pour antécédent d'AVC ou d'AIT

A chaque critère est affecté 1 point lorsqu'il est présent sauf au S auquel est affecté 2 points. Le niveau de score CHADS₂ est donc compris entre 0 et 6 :

- S'il n'y a aucun facteur de risque additionnel, le score CHADS₂ = 0
- Si tous les facteurs de risque sont présents le score CHADS₂ = 6

Les patients sont ensuite classés en trois catégories en fonction du score CHADS₂ :

- Risque faible lorsque le score CHADS₂ = 0
- Risque intermédiaire lorsque $1 \leq \text{CHADS}_2 \text{ score} \leq 2$
- Risque élevé lorsque $3 \leq \text{CHADS}_2 \text{ score} \leq 6$

Pour déterminer le niveau de risque, une corrélation a été effectuée entre la valeur du score CHADS₂ et le nombre d'hospitalisations pour AVC après une étude de dossiers de 1 733 patients âgés de 65 à 95 ans, issus du système Medicare aux Etats-Unis, ayant été hospitalisés pour une FA (Tableau 5 : risque d'AVC en fonction du score CHADS₂). Nous constatons que le nombre

d'hospitalisations pour AVC augmente pour des valeurs croissantes du score CHADS₂, avec un taux proche de 50 % pour un score CHADS₂ maximal de 6.

Score CHADS ₂	Risque d'hospitalisation pour AVC
0	1,2 %
1	2,8 %
2	3,6 %
3	6,4 %
4	8 %
5	7,7 %
6	44 %

www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/12/092.pdf

Tableau 5 : risque d'AVC en fonction du score CHADS₂

En 2010, la Société Européenne de Cardiologie a proposé d'utiliser une variante de ce score, qui lui associe de nouveaux marqueurs, le score CHA₂DS₂-VASc dont la valeur peut être comprise entre 0 et 9 (Tableau 6 : Différences entre le score CHADS₂ et CHA₂DS₂-Vasc). Ce nouveau score également dénommé score de Birmingham avait été construit à partir de l'analyse d'une cohorte européenne recrutée en 2003 et 2004, dans le cadre du projet *European Heart Survey on AF*.^{52,53} Ce score inclue trois facteurs de risque supplémentaires par rapport au score CHADS₂ classique :

- Le sexe féminin
- Les antécédents de maladie vasculaire
- Il attribue un point supplémentaire aux patients âgés de plus de 75 ans

Score	CHADS ₂			CHA ₂ DS ₂ -Vasc		
Critères	Point	Score	Taux d'AVC (%/an)	Point	Score	Taux d'AVC (%/an)
IC congestive	1	0	1,9	1	0	0
HTA	1	1	2,8	1	1	1,3
Age > 75	1	2	4	2	2	2,2
Diabète	1	3	5,9	1	3	3,2
Antécédents d'AVC/AIT	2	4	8,5	2	4	4
Maladies Vasculaires :						
- IDM						
- Maladie artérielle périphérique	0	5	12,5	1	5	6,7
- Sténose aortique						
Age 65-74 ans	1			1	6	9,8
Sexe féminin	0	6	18,2	1	7	9,6
					8	6,7
					9	15,2

Tableau 6 : Différences entre le score CHADS₂ et CHA₂DS₂-Vasc

Dans le score CHA₂DS₂-Vasc, une valeur à 0 est corrélée à un faible risque TE, une valeur de 1 est corrélée à un risque TE intermédiaire, et une valeur ≥ 2 est corrélée à un risque TE élevé (Tableau 7 : Différence de stratification du risque d'AVC entre le score CHADS₂ et le score CHA₂DS₂-Vasc).

Score	Risque Faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
CHADS ₂ classique	Score 0	Score 1-2	Score 3-6
CHA ₂ DS ₂ -vasc	Score 0	Score 1	Score 2-6

Tableau 7 : Différence de stratification du risque d'AVC entre le score CHADS₂ et le score CHA₂DS₂-vasc

Les différents scores disponibles ne classent pas les mêmes patients dans les mêmes catégories.

Dans une méta-analyse conduite par l'équipe de Zhu et ses collaborateurs,⁵⁴ les scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-vasc ont été comparés afin d'évaluer la pertinence de leur valeur prédictive concernant le risque thromboembolique chez les patients atteints de FA. Le risque estimé par ces scores oriente les prescripteurs dans leur choix de mettre en place ou non une anticoagulation, et dans le choix du protocole anticoagulant. Une surestimation du risque exposerait les patients inutilement aux effets indésirables d'une anticoagulation au long cours et une sous-estimation exposerait à un risque d'évènements thromboemboliques.

Pour les patients à haut risque présentant un CHADS₂ score ≥ 2 , un traitement anti thrombotique est fortement recommandé, en revanche, les limites de ce score apparaissent lorsqu'il est faible (=0) ou intermédiaire (=1). En effet, une étude a montré que parmi 4670 patients présentant un score CHADS₂ de 1, 26 % était reclassés en faible risque d'après le score CHA₂DS₂-vasc et 74 % en haut risque. Cela signifie que 26% des patients étaient «sur» traités, et 74 % «sous» traités.⁵⁵

L'intérêt du score CHA₂DS₂-Vasc est d'affiner la décision en cas de score CHADS₂ < à 2, puisqu'en cas d'un CHADS₂ \geq à 2, il existe une indication aux ACO. Le CHA₂DS₂-vasc a été élaboré afin d'inclure trois nouveaux facteurs de risque, il apparait plus complet et plus fiable pour identifier les patients réellement à faible risque de développer un AVC.^{56,57}

Il est important de savoir identifier correctement les patients à faible risque d'AVC car le schéma thérapeutique est différent et ils n'auront pas besoin de traitement anti thrombotique. Si le score qualifie le risque TE d'élevé, les ACO sont à proposer ; si le score qualifie le risque TE d'intermédiaire, l'aspirine ou les ACO peuvent être proposés selon les recommandations et le risque hémorragique ; et si le score qualifie le risque TE de faible, l'aspirine, voire l'abstention d'anti thrombotique peuvent être envisagées.

Dans les recommandations de la société européenne de cardiologie, la valeur du score CHA₂DS₂-vac guide la décision thérapeutique d'instaurer un traitement anticoagulant (Tableau 8 : Indications à l'instauration d'un traitement ACO chez les patients atteints de FA).⁴² En effet, les patients sans facteurs de risque d'AVC avec un score CHA₂DS₂-vac < 1 chez les hommes et < 2 chez les femmes n'auront pas besoin de traitement anti thrombotique. Pour les patients à risque intermédiaire avec un score CHA₂DS₂-vac de 1 chez les hommes et 2 chez les femmes, la décision de mettre en place une anticoagulation sera évaluée au cas par cas en fonction du risque de saignements et de la préférence du patient. L'instauration d'un traitement anticoagulant doit être réfléchi en évaluant la balance bénéfice-risque entre le risque d'AVC et le risque hémorragique.

Sexe	CHA₂DS₂_vasc	Comorbidités associées	Recommandations	Niveau de preuve
Masculin	< 1	aucune	Pas d'indication à instaurer un traitement AC ou AAP	IIIB
	1	NC	ACO à envisager en fonction des caractéristiques individuelles et de la préférence des patients	1
	≥ 2	NC	ACO recommandé	IA
Féminin	< 2	aucune	Pas d'indication à instaurer un traitement AC ou AAP	IIIB
	2	NC	ACO à envisager en fonction des caractéristiques individuelles et de la préférence des patients	
	≥ 3	NC	ACO recommandé	
Hommes et femmes	NC	Sténose mitrale modérée à sévère ou valve cardiaque mécanique	AVK recommandé (INR cible = 2 ou 3 voire plus)	IB

Tableau 8 : Indications à l'instauration d'un traitement ACO chez les patients atteints de FA⁴²

II.1.2 Evaluation du risque de saignements

Outre l'évaluation du risque thromboembolique, les cliniciens doivent évaluer le risque hémorragique avant d'instaurer un traitement anticoagulant. Plusieurs scores ont été développés pour estimer le risque hémorragique, dont les scores ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation)⁵⁸, ATRIA⁵⁹ et HAS-BLED⁶⁰ (Tableau 9 : Score ORBIT et ATRIA de prédiction du risque hémorragique ; Tableau 10 : Score HAS BLED permettant d'évaluer le risque de saignements). Il n'y a pas de différences significatives entre les scores HAS-BLED, ATRIA et ORBIT (Tableau 11 : Risque de saignements en fonction des scores ORBIT et ATRIA et HAS-BLED⁸²) dans la prédiction du risque de saignements majeurs (hémorragies cérébrales, hémorragies entraînant une diminution du taux d'hémoglobine de 20 g/dL ou nécessitant une transfusion) avec respectivement P = 0,007 ; 0,03 et 0,01.⁶¹ En revanche, le score HAS-BLED est le plus prédictif du risque d'évènements hémorragiques mineurs (épistaxis, hématurie, hématémèse, hématomes) avec un P < 0,001, comparé au score ATRIA (P = 0,54) et ORBIT (P = 0,36).⁸² C'est donc le score HAS-BLED qui est utilisé dans les guidelines depuis 2010 pour sa bonne valeur prédictive du risque hémorragique et sa simplicité.⁶² Un traitement anticoagulant ne doit pas être instauré en cas de score HAS-BLED ≥ 3 et les facteurs de risques hémorragiques modifiables identifiés (HTA, alcoolisme, la prise de médicaments à risque de saignements tels que les AAP ou les AINS) doivent être corrigés.⁶³ Un nouveau score a récemment été validé pour la prédiction du risque hémorragique (ABC score), se basant comme les anciens scores sur l'âge et les antécédents de saignements, mais également sur la concentration de trois biomarqueurs (l'hémoglobine, la troponine T cardiaque et le facteur de croissance et de différenciation GDF 15).⁶⁴

ORBIT		ATRIA	
Critères	Points	Critères	Points
Age \geq 74 ans	1	Age \geq 75 ans	2
Anémie	2	Anémie	3
Antécédents de saignements	2	Antécédents de saignements	1
IR avec DFG $<$ 60 mL/min/1.73 m ²	1	IRS avec DFG $<$ 30 mL/min/1.73 m ²	3
Traitement AAP	1	HTA	1

Tableau 9 : Score ORBIT et ATRIA de prédiction du risque hémorragique

Lettres	Critères	Points
H	Hypertension	1
A	Altération de la fonction rénale ou hépatique	1 + 1
S	Antécédents d'AVC ou AIT	1
B	Saignements	1
L	INR labile	1
E	Age \geq 65 ans	1
D	Prise d'autres médicaments ou consommation d'alcool	1 + 1

Tableau 10 : Score HAS BLED permettant d'évaluer le risque de saignements⁶⁵

ORBIT		ATRIA		HAS-BLED	
Score	Risque de saignements	Score	Risque de saignements	Score	Risque de saignements
0-2	Faible	0-3	Faible	0	Faible
3	Intermédiaire	4	Intermédiaire	1-2	Intermédiaire
≥ 4	Elevé	≥ 5	Elevé	≥ 3	Elevé

Tableau 11 : Risque de saignements en fonction des scores ORBIT et ATRIA et HAS-BLED⁸²

II.2 Prévention des complications thromboemboliques par traitement anti thrombotique

II.2.1 AVK

Les AVK sont les premiers anticoagulants oraux à avoir été utilisés pour prévenir les évènements thromboemboliques des patients atteints de FA. Ils permettent de réduire de deux fois le risque d'AVC par rapport à un groupe contrôle (traitement antiagrégant plaquettaire ou en l'absence de traitement). Cependant, de nombreuses contre-indications ont été identifiées en rapport notamment avec le risque hémorragique (antécédents de saignements, risque hémorragique élevé) et l'état général du patient (chute fréquente, perte d'autonomie)⁶⁶. Ce sont des médicaments à haut risque et à marge thérapeutique étroite qui nécessitent une surveillance biologique accrue et des ajustements de doses réguliers en raison de multiples interactions alimentaire et médicamenteuse, ce qui peut limiter leur utilisation et diminuer l'observance.⁶⁷ Leur efficacité dans la prévention des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de FA a été largement démontrée mais leur utilisation n'est pas recommandée chez tous les patients en raison de leur risque hémorragique. Ce sont des médicaments à haut risque de complications avec un taux de saignements majeurs significativement plus haut, comparé à une monothérapie par aspirine (2,3 % vs 1,1 % P = 0,02), avec principalement des hémorragies intracrâniennes. Le risque de saignements sous AVK augmente avec l'âge (1,7 % ≤ 75 ans vs 4,2 % ≥ 75 ans, P = 0,009).⁶⁸

II.2.2 Antiagrégant plaquettaire

L'efficacité de l'aspirine seule dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients atteints de FA est insuffisante. En effet, dans les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie, une monothérapie par antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandée avec un niveau de preuve III B (Tableau 8 : Indications à l'instauration d'un traitement ACO chez les patients atteints de FA).⁷⁹ Dans une méta analyse de 2002, les taux d'évènements emboliques et de saignements majeurs des patients sous AVK ont été comparés aux patients sous aspirine seule.⁶⁹ Le taux d'AVC global (ischémique et hémorragique) était significativement plus bas chez les patients traités par AVK par rapport aux patients sous aspirine en monothérapie (2,4 % vs 4,5 %, $P < 0,001$). On note notamment une diminution du taux d'AVC ischémique et un taux d'AVC hémorragique équivalent. Les patients atteints de FA traités par AVK présentaient moins de complications cardiovasculaires (IDM ou embolie systémique) par rapport aux patients sous aspirine (5,5 % vs 7,8 %, $P < 0,001$). Même si les AVK augmentent le risque de saignements majeurs, ils sont plus efficaces que l'aspirine dans la prévention des AVC et des complications cardiovasculaires chez les patients souffrant de FANV.

L'association de l'aspirine à un autre antiagrégant plaquettaire tel que le clopidogrel a également été comparée aux AVK et n'améliore pas l'efficacité par rapport à l'aspirine seule.⁷⁰ En effet, le taux d'évènements cardiovasculaires global (AVC, IDM, embolie systémique...) reste significativement supérieur dans le groupe aspirine + clopidogrel par rapport au groupe recevant des AVK (7 % vs 4,9 %, $P = 0,0003$) avec notamment un taux d'AVC de 3% vs 1,7 % ($P = 0,001$). D'autre part, le risque d'évènements hémorragiques majeurs est équivalent entre une monothérapie par AVK et une bithérapie aspirine + clopidogrel (2,7 % vs 3%, $P = 0,53$).

II.2.3 AOD (Anticoagulants Oraux d'action Direct)

Si les antiagrégants plaquettaires ne peuvent pas être une alternative à une anticoagulation orale par AVK, les anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, dabigatran et apixaban) représentent une option non négligeable de par leur efficacité, leur facilité d'utilisation et un suivi biologique moins contraignant. Leur efficacité dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA a été démontrée dans des études cliniques randomisées.

Le dabigatran est commercialisé sous forme de dabigatran etexilate, une prodrogue qui est rapidement transformée en dabigatran actif par l'intermédiaire d'une esterase sérique. Une fois activé, il agit comme inhibiteur direct de la thrombine. Son efficacité dans la prévention des AVC et événements thromboemboliques des patients atteints de FA a été démontrée pour la première fois au cours de l'étude randomisée multicentrique PETRO.⁷¹ Dans le groupe recevant du dabigatran à la dose de 150 mg ou 300 mg deux fois par jour, le taux d'évènements thromboemboliques était identique à celui des patients recevant de la warfarine seule (0 %) et le taux d'évènements hémorragiques non significativement différent (15 % versus 17.1 %). A la dose de 50 mg, le taux de saignements était significativement inférieur par rapport au groupe warfarine ($P = 0.044$) mais le taux d'évènements emboliques augmentait de 1,4 %. Par la suite, l'étude randomisée multicentrique RELY a confirmé l'efficacité du dabigatran à la posologie de 110 mg deux fois par jour avec un taux d'évènements thromboemboliques non significativement différent par rapport au groupe warfarine (1,69 % vs 1,53 %). La sécurité s'est révélée supérieure avec un taux de saignements majeurs et d'AVC hémorragiques significativement plus bas que dans le groupe warfarine ($P = 0.003$ et $P < 0.001$).⁷² Une méta-analyse de 2016 a fait un point sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dabigatran dans la vie réelle et a montré une efficacité comparable à la warfarine dans la prévention des AVC ischémiques, une diminution des hémorragies cérébrales mais une augmentation du risque d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients âgés de plus de 75 ans ($P < 0.001$).⁷³

L'apixaban agit comme inhibiteur direct du facteur Xa et son efficacité dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA a été démontrée au cours de l'étude ARISTOLE à la posologie de 5 mg deux fois par jour. Il s'est révélé être plus efficace que la warfarine dans la prévention des AVC et événements thromboemboliques toutes causes confondues (1,27 % vs 1,6 %, $P < 0.001$),

avec un taux d'AVC ischémique non significativement différent par rapport à la warfarine (0,97 % vs 1,05 %, P = 0,42) mais un taux d'AVC hémorragique significativement plus faible (0,24 % vs 0,47 %, P < 0,001). Il présente un profil de sécurité intéressant permettant de réduire le taux de saignements majeurs toutes causes confondues par rapport à la warfarine (2,13 % vs 3,09 %, P < 0,001), avec un taux d'hémorragies digestives équivalent (0,76 % vs 0,86 %, P = 0,37) mais un taux d'hémorragies intracrâniennes significativement plus bas (0,33 % vs 0,80 %, P < 0,001). Il a l'avantage par rapport au dabigatran de présenter une efficacité significativement supérieure à la warfarine dans la prévention des évènements thromboemboliques.

Le rivaroxaban agit comme l'apixaban en inhibant directement le facteur Xa de la coagulation, son efficacité a été démontrée dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA au cours de l'étude ROCKET AF.⁷⁴ Tout comme le dabigatran, il présente une efficacité non inférieure à la warfarine dans la prévention des AVC et évènements emboliques chez les patients atteints de FA (2,1 % vs 2,4 %, P = 0,12). Le profil de sécurité est similaire à celui de la warfarine avec un taux de saignements majeurs toutes causes confondues non significativement différent (14,9 % vs 14,5 %, P = 0,44). Le taux d'hémorragies intracrâniennes est plus faible (0,8 % vs 1,2 %, P = 0,007) mais il est compensé par une augmentation du risque hémorragique dans d'autres localisations notamment digestives (3,2 % vs 2,2 %, P < 0,001).

II.2.4 AVK ou AOD ?

Les AOD se sont montrés plus efficaces que la warfarine avec une réduction plus importante du taux d'AVC, du taux de mortalité toutes causes confondues et du taux de saignements intracrâniens.⁷⁵ Ils ont pour principal inconvénient d'entraîner davantage d'hémorragies gastro-intestinales.⁷⁶ Pour ces différentes raisons, les recommandations européennes de cardiologies préconisent d'instaurer en première intention un AOD si un patient atteint de FA est éligible à une anticoagulation orale (Tableau 12 : Choix du traitement en cas d'indication à une anticoagulation orale chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie). En revanche les AVK restent la seule alternative chez les patients implantés d'une valve cardiaque mécanique ou souffrant d'une sténose mitrale modérée à sévère.

Contexte	Recommandations	Niveau de preuve
Initiation d'un traitement ACO	AOD en première intention si patients éligibles	IA
Patient sous AVK avec INR mal contrôlé malgré une bonne observance	Envisager un switch par un AOD	IIB
Associations ACO et AAP	Risque majoré de saignements, association à éviter s'il n'y a pas d'autre indication à une AAP	IIIB
Sténose mitrale modérée à sévère ou Valve cardiaque mécanique	AOD non recommandée	IIIB/C
AAP en monothérapie	Non recommandée	IIIA

Tableau 12 : Choix du traitement en cas d'indication à une anticoagulation orale chez les patients atteints de FA selon les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie⁴²

II.2.5 Contre-indication au traitement anticoagulant au long cours

De nombreuses situations peuvent contre-indiquer une anticoagulation orale.^{77,78} Les principales contre-indications sont communes aux AVK et AOD et sont renseignées dans les RCP :

- HTA sévère non contrôlée
- Grossesse
- Ulcère gastroduodénale évolutif
- Insuffisance hépatique sévère

Il existe des contre-indications spécifiques aux AOD :

- FA valvulaire
- IRS : DFG < 30 mL/min pour Dabigatran et 15 mL/min pour Apixaban et Rivaroxaban.
- Atteinte hépatique sévère

D'autres situations peuvent contre-indiquer une anticoagulation orale au long cours, que nous avons classées en 4 catégories :

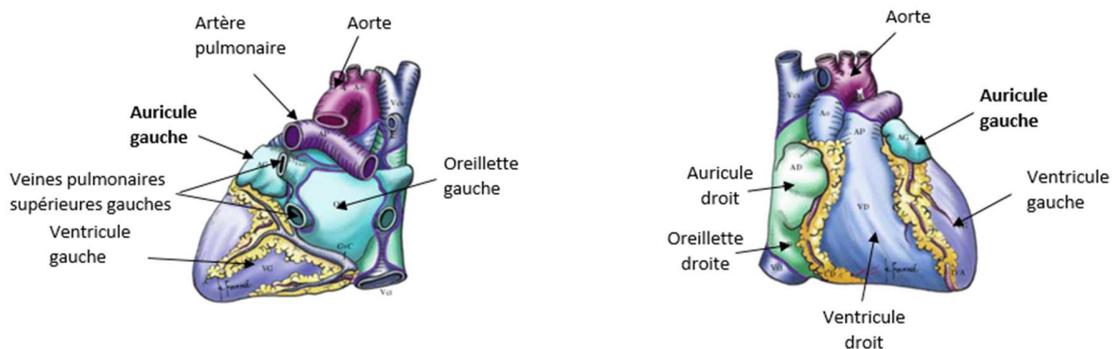
- Antécédents hémorragiques majeurs ayant mis en jeu le pronostic vital, dont le facteur en cause est incorrigible :
 - o Digestifs : Ulcère gastroduodéal actif, antécédents de saignements du système gastro-intestinal.
 - o Génito-urinaires
 - o Au niveau des voies respiratoires
 - o Au niveau du Système Nerveux Central (cavernome, hémorragies cérébrales, anévrisme...)
 - o Secondaires à une dissection de l'aorte, une péricardite, un épanchement péricardique ou une endocardite bactérienne.
- Anomalie des cellules sanguines
- Patients avec perte d'autonomie :
 - o Altération des fonctions cognitives avec risque d'erreur de prise
 - o Risque élevé de chute
- Autres raisons : Hypersensibilité au PA

La prise en charge de ces patients présentant une contre-indication absolue aux ACO est une problématique car si on ne les traite pas, ils risquent de développer un évènement thromboembolique. Une alternative non pharmacologique a été développée pour prendre en charge cette population à risque, et repose sur une technique de cardiologie interventionnelle : la fermeture percutanée de l'AAG.

II.3 Prévention des évènements thromboemboliques par fermeture percutanée de l'auricule gauche

II.3.1 Auricule gauche : anatomie et risque embolique

L'auricule gauche présente une structure anatomique complexe qui le distingue du reste de l'oreillette. C'est un appendice situé entre les veines pulmonaires gauche supérieures et le ventricule gauche (Figure 19 : Vue postérieure et antérieure du cœur). Il présente différentes caractéristiques embryologiques, anatomiques et physiopathologiques. Il est issu de l'oreillette gauche embryonnaire alors que l'oreillette gauche est une excroissance des veines pulmonaires gauche supérieures.⁷⁹



<http://www.chups.jussieu.fr/polys/cardio/anat/POLY.Chp.2.3.html>

Figure 19 : Vue postérieure et antérieure du cœur

L'ostium de l'appendice auriculaire gauche (AAG) est de forme elliptique (68,9%), avec un diamètre de 10 à 40 mm et une profondeur allant de 16 à 51 mm.

Des études anatomiques⁸⁰ ont décrit de nombreuses formes d'AAG dont l'une avec un repliement donnant l'aspect d'une aile de poulet (chicken wing), la plus fréquente présente, dans 48% des cas (Figure 20: Morphologie Chicken Wing de l'AAG par tomodensitométrie (a) ou IRM (b)).⁷⁹

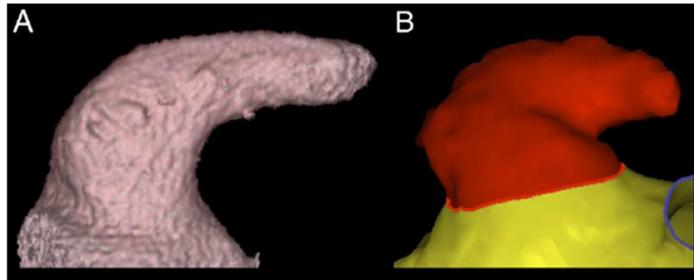


Figure 20: Morphologie Chicken Wing de l'AAG par tomodensitométrie (a) ou IRM (b)

D'autres morphologies ont été observées comme la forme cactus (dans 30% des cas) avec un lobe central dominant et des lobes secondaires qui s'étendent au-dessus et en dessous du lobe central (Figure 21 : Morphologie cactus de l'AAG vu par Tomodensitométrie (a) et IRM (b)).

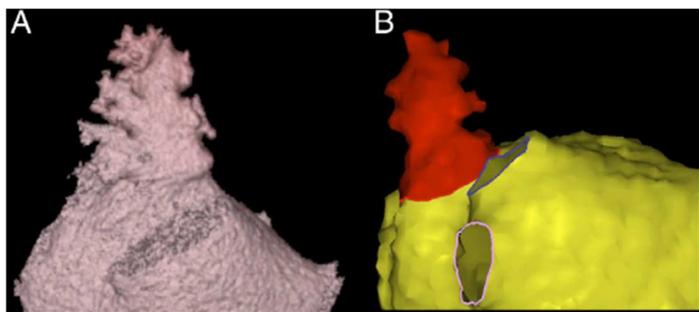


Figure 21 : Morphologie cactus de l'AAG vu par Tomodensitométrie (a) et IRM (b)

On parle de forme ventouse (windsock) (19% des cas) lorsque l'AAG possède un lobe dominant comme structure primaire et un nombre variable de lobe secondaires provenant du lobe dominant (Figure 22 : Morphologie windsock de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b)).

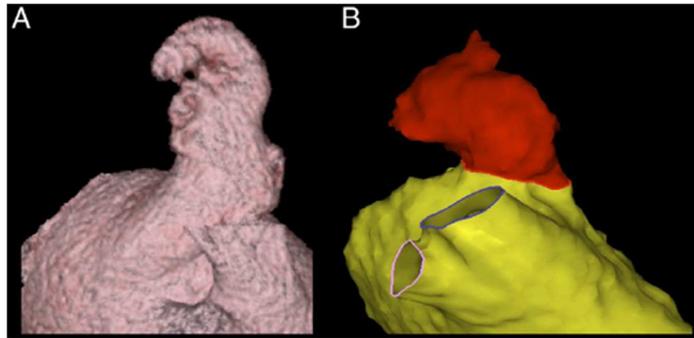


Figure 22 : Morphologie windsock de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b)

La morphologie de l'AAG en forme de chou-fleur (cauliflower) observée dans 3% des cas est caractérisée par une longueur globale limitée avec des caractéristiques internes complexes. La forme de l'ostium de l'AAG est plus irrégulière (ovale vs ronde) et le nombre de lobes est variable sans lobe dominant (Figure 23 : Morphologie chou-fleur de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b)).

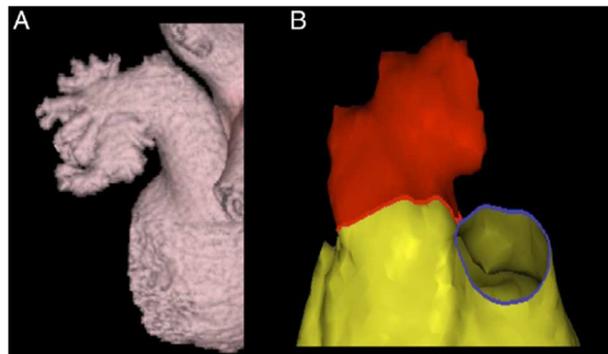


Figure 23 : Morphologie chou-fleur de l'AAG vue par tomodensitométrie (a) et IRM (b)

Cet appendice n'est pas seulement un reste embryonnaire et il semble jouer un rôle dans la régulation du rythme cardiaque. Il assure plusieurs fonctions telles qu'une fonction de réservoir lors de la systole ventriculaire gauche, un conduit pour la circulation du sang des veines pulmonaires vers le ventricule gauche pendant la diastole, une chambre contractile qui augmente le remplissage du ventricule gauche à la fin de la diastole.⁸¹ L'AAG semble plus extensible que le reste de l'oreillette et assure un volume de réserve. L'exclusion temporaire de l'AAG peut entraîner une augmentation de pression dans l'oreillette.⁸²

L'AAG possède une fonction endocrinienne par la présence de récepteurs capables d'influencer le rythme cardiaque et la sécrétion de peptides natriurétiques en réponse à un changement de pression.^{83,84}

Cependant, l'AAG représente un facteur clé dans le risque thromboembolique associé à la FA et pourrait avoir un effet déclencheur de certaines arythmies auriculaires.⁴⁴ En effet, un cas rapporté par une équipe médicale Bordelaise a montré l'existence de multiple foyers arythmogènes dans l'AAG d'une patiente souffrant de FA après isolement des veines pulmonaires suspectées en premier. Ces foyers participaient à l'entretien de la fibrillation auriculaire et leur ablation par radiofréquence a permis de traiter la patiente avec succès.⁸⁵

En 1996, une revue de la littérature a regroupé les données obtenues par autopsie et ETO de différentes études pour faire un point sur la fréquence relative de thrombus qui se trouvaient dans le corps ou l'appendice de l'oreillette gauche chez les patients atteints de FA.⁸⁶ Elle a mis en évidence que dans la FANV, 91% des thrombus de l'oreillette gauche étaient localisés au niveau de l'AAG et environ 75% des événements thromboemboliques dans la FA étaient secondaires à un thrombus dans l'oreillette gauche. La formation de thrombus dans l'AAG est corrélée à trois fois plus de risque de développer un AVC ($P=0,04$).⁸⁷

Il a été qualifié d'appendice humain le plus léthal en raison de la morbi-mortalité importante qu'il entraîne dans la FA.⁸⁸

Seulement 10% des embolies systémiques survenant chez les patients atteints de FA ne proviennent pas de l'AAG. Le risque d'embolie qui persiste après l'occlusion de l'AAG est suffisamment faible pour arrêter les ACO au long cours permettant de s'affranchir des effets indésirables et plus particulièrement des saignements majeurs.⁴²

Le concept d'occlusion de l'AAG est apparu entre les années 1930 et 1950 en complément de la valvulotomie mitrale. La localisation des thrombus auriculaires dans l'AAG était estimée à environ 50%.

L'élimination de l'AAG peut être une alternative à l'anticoagulation orale pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux ou l'embolie, bien que les conséquences physiopathologiques de la perte de l'appendice auriculaire ne soient pas totalement élucidées.^{89,90}

II.3.2 Exclusion chirurgicale de l'auricule gauche

Comme nous venons de le voir, l'AAG est le principal site de formation des thrombus auriculaires gauche chez les patients atteints de FA et son occlusion peut permettre de réduire le risque d'AVC embolique. L'occlusion de l'AAG a été réalisée initialement au décours d'une chirurgie cardiaque (pontage, ablation de FA, chirurgie valvulaire...) pour éviter une ré-intervention ultérieure, avec des taux de succès variant de 45 % lorsque l'occlusion est réalisée par suture classique, à 75% lorsqu'elle est réalisée avec une agrafeuse chirurgicale.⁹¹

La faisabilité et la sécurité de cette procédure ont été démontrées au cours de nombreuses études observationnelles mais il existe très peu d'études randomisées.⁴² L'étude pilote LAAOS est une étude randomisée qui a montré la possibilité de réaliser une exclusion de l'auricule gauche au cours d'un pontage artériel, sans augmentation significative du coût, des complications et de la durée de la procédure.¹⁰⁴ Une méta analyse conduite par Tsai et ses collaborateurs a montré que l'occlusion chirurgicale de l'AAG au cours de différentes chirurgie cardiaques chez des patients atteints de FA permettait de réduire le taux d'AVC (0,95 % vs 1,9 %, P = 0,005) et de mortalité toute causes confondues (1,9 % vs 5 %, P = 0,0003) par rapport au groupe n'ayant pas bénéficié d'une occlusion de l'AAG.⁹² En se basant sur l'expérience chirurgicale, des techniques d'occlusion percutanée de l'AAG non invasive par accès veineux fémorale et ponction trans-septale ont été développées par la suite.

II.3.3 Epidémiologie fermeture percutanée de l'auricule gauche

La première fermeture percutanée de l'auricule gauche a eu lieu en Allemagne en 2001 avec le système Plaato après avoir montré de bons résultats chez l'animal.⁹³ La première pose en France a eu lieu au CHU de Bordeaux en juillet 2010 et la première pose au CHU de Marseille en Mai 2013.

La prévalence de la FA est estimée entre 1 et 2% de la population soit entre 600 000 et 1 000 000 de patients en France. Parmi les patients atteints de FA, 25% ont un score CHA₂DS₂-VASc \geq 4 et environ 10% présentent une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

Le nombre de patients éligibles à une fermeture percutanée de l'AAG est évalué entre 10 000 et 30 000 patients.⁹⁴

En France, 63 centres disposant de la chirurgie cardiaque in situ sont autorisés à pratiquer des fermetures percutanées de l'AAG. Environ 1000 patients ont été implantés par le dispositif Watchman en France en 2016, ce qui est très peu par rapport à d'autres pays.

La fermeture de l'auricule gauche est très développée en Allemagne avec plus de 6000 procédures à l'année. Aux Etats Unis, le dispositif Watchman est validé par la FDA depuis 2015 et cette procédure interventionnelle est une véritable alternative aux AVK y compris pour des patients avec un score de risque thromboemboliques très bas. Plus de 100 000 américains ont été traités en 2016.

II.3.4 Indications et recommandations pour la fermeture percutanée de l'AAG

La possibilité d'une occlusion percutanée de l'AAG apparait dans les recommandations de la société européenne de cardiologie à partir de 2012 pour les patients atteints de FA à haut risque d'AVC ($CHA_2DS_2_vasc \geq 4$) et présentant une contre-indication absolue à une anticoagulation au long cours par AVK ou AOD.⁹⁵

Dans les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie de 2016, l'indication d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche est étendue aux patients présentant un score $CHA_2DS_2_vasc \geq 2$ avec une contre-indication formelle aux ACO. Cependant, dans l'arrêté du 16 juin 2016 portant inscription des dispositifs de fermeture percutanée de l'AAG sur la liste LPPR, l'indication est retenue pour un $CHA_2DS_2_vasc \geq 4$ et une contre-indication formelle et permanente aux ACO (annexe 2).

Selon la société européenne de cardiologie, il y a 6 situations pour lesquelles une fermeture percutanée de l'auricule gauche peut être envisagée comme alternative aux ACO :⁹⁶

- AVC ischémiques récurrents malgré un traitement ACO bien équilibré
- Antécédents d'hémorragie intracérébrale

- Saignements gastro-intestinaux récidivants
- Comorbidités associées telles qu'une HTA incontrôlée, des microhémorragies cérébrales ou encore une angiopathie amyloïde cérébrale
- Contexte de coagulopathie (thrombopénie ou syndrome myélodysplasique)
- Intolérance gastro-intestinale aux AOD, IH ou IR sévère.

En revanche, cette procédure n'est pas indiquée en prévention primaire ou secondaire après un accident ischémique sous traitement ACO bien conduit. Le refus d'un traitement ACO par un patient sans contre-indication formelle constitue une non-indication à une fermeture auriculaire gauche. Cette procédure est également contre-indiquée en cas de thrombus intracardiaque, d'où l'intérêt de pratiquer une ETO et un scanner avant l'intervention.

Les contre-indications aux ACO semblent moins restrictives à l'étranger, prenant en compte les difficultés à obtenir un INR stable, un régime, une faible compliance ou un refus de traitement par un patient.⁹⁷

Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé l'utilisation du dispositif Watchman le 13 mars 2015 avec des indications différentes des recommandations européennes. En effet, la FDA recommandait une fermeture percutanée de l'auricule gauche pour les patients à haut risque thromboembolique mais éligibles à une anticoagulation orale, pour se rapprocher des caractéristiques des patients inclus dans les études cliniques pilotes PROTECT AF et PREVAIL et autoriser une anticoagulation orale pendant 45 jours post-implantation. Ainsi, une contre-indication à une ACO contre-indiquait une fermeture percutanée de l'auricule gauche aux Etats-Unis.⁹⁸⁹⁹ Depuis, cette procédure s'est bien développée et est devenue une vraie alternative aux ACO.¹⁰⁰

II.3.5 Présentation des différents dispositifs de fermeture de l'auricule gauche

II.3.5.1 *Plaato*

Le dispositif PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) est le premier dispositif de fermeture percutanée de l'auricule gauche à avoir été implanté chez l'homme. Ce dispositif est constitué d'une cage en nitinol auto-expansible recouverte d'une membrane de

polytétrafluoroéthylène (ePTFE) avec une gamme de diamètre allant de 15 mm à 32 mm. Il est surmonté de petits crochets pour assurer son maintien dans l'AAG après déploiement (Figure 24 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche PLAATO).

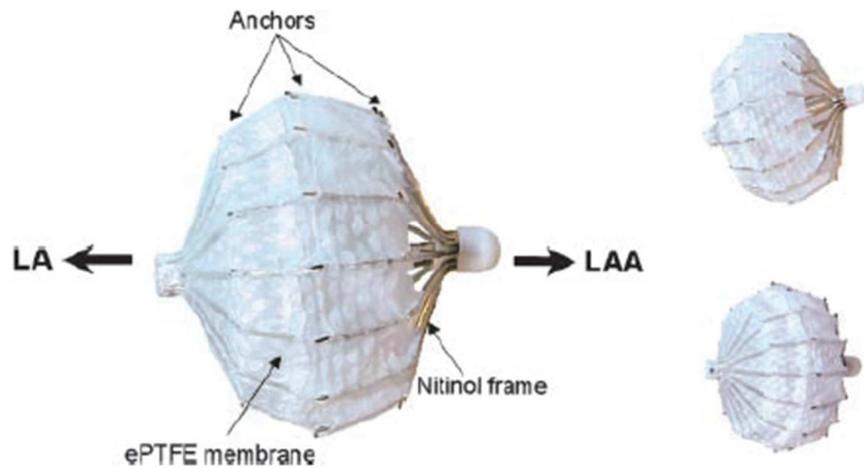


Figure 24 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche PLAATO

Les 15 premiers patients implantés l'ont été avec succès et une seule procédure s'est compliquée d'un hémopéricarde.¹⁰¹ La procédure était assez longue avec une durée moyenne de 92.7 ± 43.3 minutes. Les patients implantés ont bénéficié d'une double antiagrégation plaquettaire associant aspirine et clopidogrel pendant 6 mois, puis d'une monothérapie par aspirine à vie.

La sécurité et l'efficacité du dispositif PLAATO ont été évaluées après 5 ans d'utilisation.¹⁰² Le succès d'implantation était de 97,3 %. Neuf complications ont été attribuées à l'implantation du dispositif (un épanchement pleural, une dyspnée ayant nécessité une ré-intubation, deux épanchements péricardiques, deux tamponnades, un hémothorax, une thrombose veineuse et une paralysie du plexus brachial). Une étude clinique Européenne a été conduite sur un plus grand échantillon de patients mais a été interrompue pour des raisons financières.

L'utilisation du dispositif PLAATO a ensuite laissé place au dispositif Watchman donc l'efficacité et la sécurité ont pu être démontrées au cours d'études cliniques randomisées.¹⁰³

II.3.5.2 Watchman

II.3.5.2.1 Description du dispositif

Le dispositif de fermeture percutanée de l'appendice auriculaire gauche Watchman (Figure 25 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche Watchman) est un système auto-expansible en forme de parapluie en nitinol avec polyéthylène téréphtalate (PET). Il est recouvert d'une membrane perméable en polyester servant de barrière à la migration d'éventuels thrombus qui se formeraient dans l'AAG. Il possède des crochets de fixation stabilisateurs nécessaires au bon ancrage du dispositif dans l'auricule gauche. Il présente un diamètre externe de 12 French et une longueur de 75.5 cm. Il en existe cinq tailles différentes (21, 24, 27, 30 et 33 mm) en fonction du diamètre de l'ostium à obturer. La taille du dispositif doit être supérieure au diamètre de l'ostium afin d'assurer une compression suffisante au niveau des parois de l'auricule gauche.

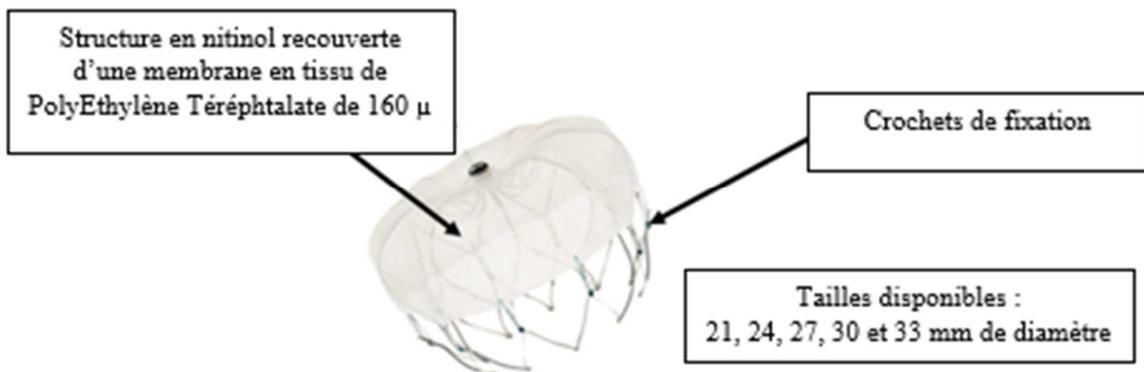


Figure 25 : Dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche Watchman

Ce dispositif a été conçu pour être implanté de façon permanente au niveau de l'ouverture de l'AAG (ostium) afin d'éviter la formation de caillots dans cette zone de stase sanguine (Figure 26 : Schéma du dispositif Watchman dans l'auricule gauche).

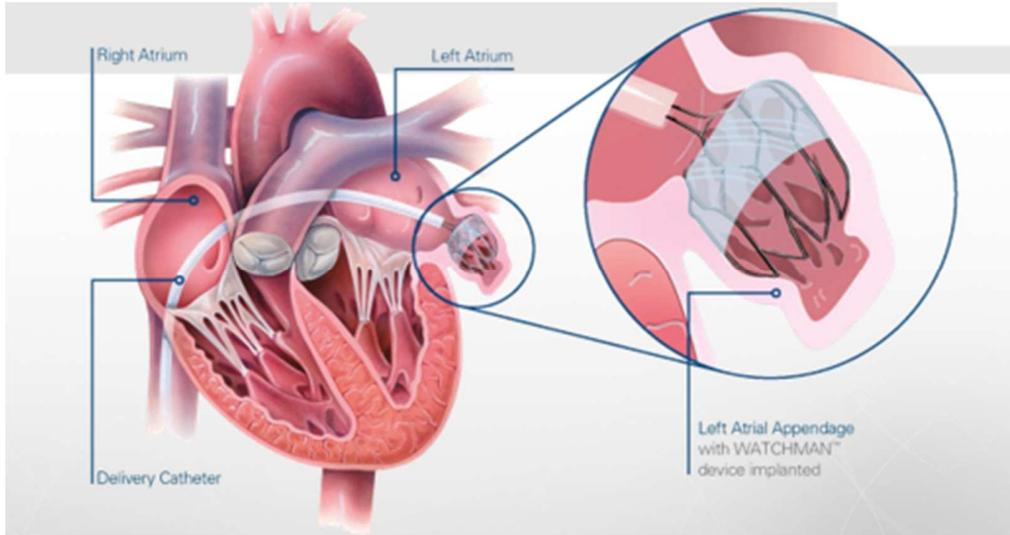


Figure 26 : Schéma du dispositif Watchman dans l'auricule gauche

Ce dispositif est commercialisé sous forme pré-chargé, dans un cathéter porteur, afin de réduire le temps de préparation et de faciliter une recapture ou un repositionnement éventuel (Figure 27 : Système de mise en place du dispositif Watchman).

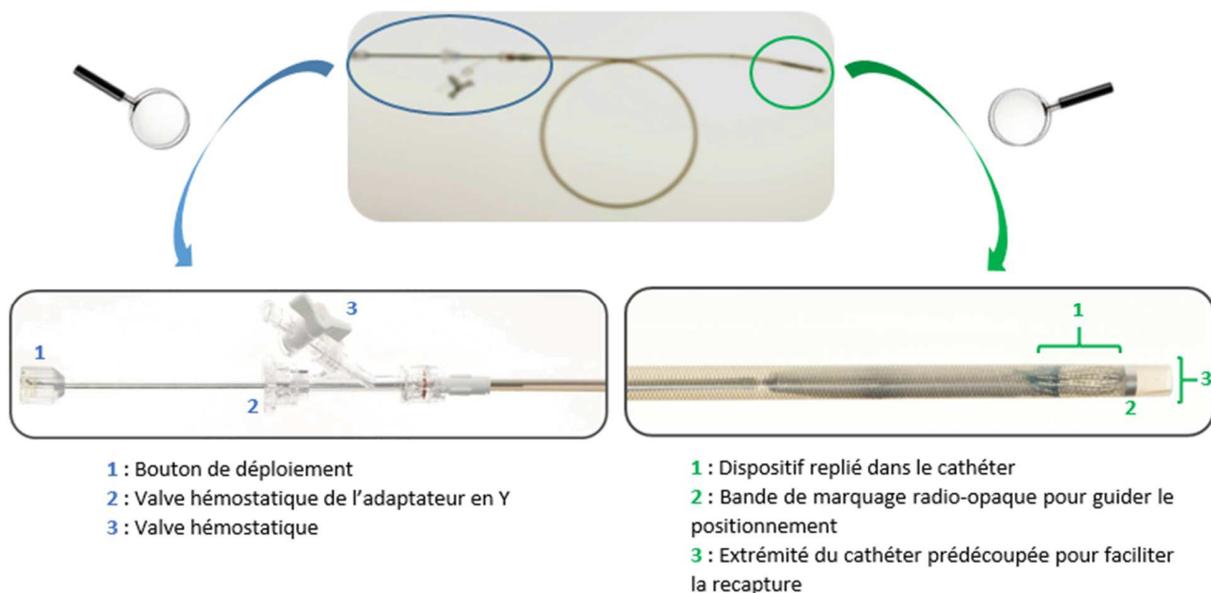


Figure 27 : Système de mise en place du dispositif Watchman

Deux gaines d'accès (simple ou double courbure) sont vendues séparément pour pouvoir sélectionner la forme la plus adaptée à l'anatomie de l'auricule du patient et permettre la mise en place du dispositif (Figure 28 : Gaine d'accès Watchman et ses marqueurs radio-opaques). Elles possèdent un diamètre interne de 12 Fr (4 mm), et un diamètre externe de 14 Fr (4,7 mm). On retrouve un marqueur radio opaque à leur extrémité pour assurer le bon positionnement dans l'auricule gauche.

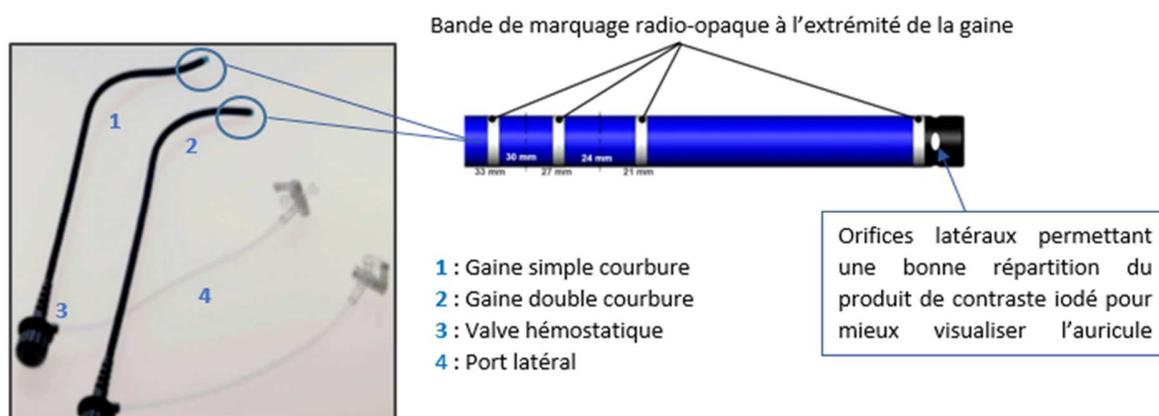


Figure 28 : Gaine d'accès Watchman et ses marqueurs radio-opaques

Le dispositif Watchman est un dispositif médical de classe III qui a obtenu le marquage CE en 2005. (Annexe 1). Il apparaît sur la liste des produits et prestations remboursables depuis le 16 juin 2016 à hauteur de 6120 euros. (Annexes 2 et 3).

II.3.5.2.2 Procédure de mise en place

La mise en place du dispositif de fermeture de l'auricule gauche Watchman est une procédure complexe qui nécessite une formation rigoureuse des opérateurs. Le taux de réussite d'implantation a atteint 95% dans les dernières études, avec un taux de complications pendant l'intervention inférieur à 5%. Pour préparer au mieux l'intervention, une analyse approfondie de la morphologie de l'AAG est nécessaire, grâce au scanner et à l'ETO.

Une ETO initiale est réalisée 48 h avant l'intervention, afin de mesurer et d'évaluer la morphologie de l'auricule gauche (taille et forme, nombre de lobes et position des lobes par rapport à l'ostium). Cet examen permet également de confirmer l'absence de thrombus intracardiaque qui contre-indiquerait l'intervention.

Le scanner est un examen complémentaire à l'ETO qui permet d'affiner la structure des lobes grâce à des images en 3D. En effet, il permet de visualiser la profondeur, l'épaisseur des lobes et les rétrécissements éventuels, la plupart du temps mal évalués avec l'ETO seule. Par exemple, si le dispositif est introduit dans un lobe qui paraît très long à l'ETO mais qui présente un rétrécissement à son extrémité, il ne pourra pas être déployé correctement. Le scanner permet de bien visualiser des morphologies complexes et d'appréhender le positionnement optimal du dispositif pour obturer au mieux l'auricule gauche (Figure 29 : Images obtenues par ETO (a) et par scanner (b) de trois morphologies complexes de l'AAG).

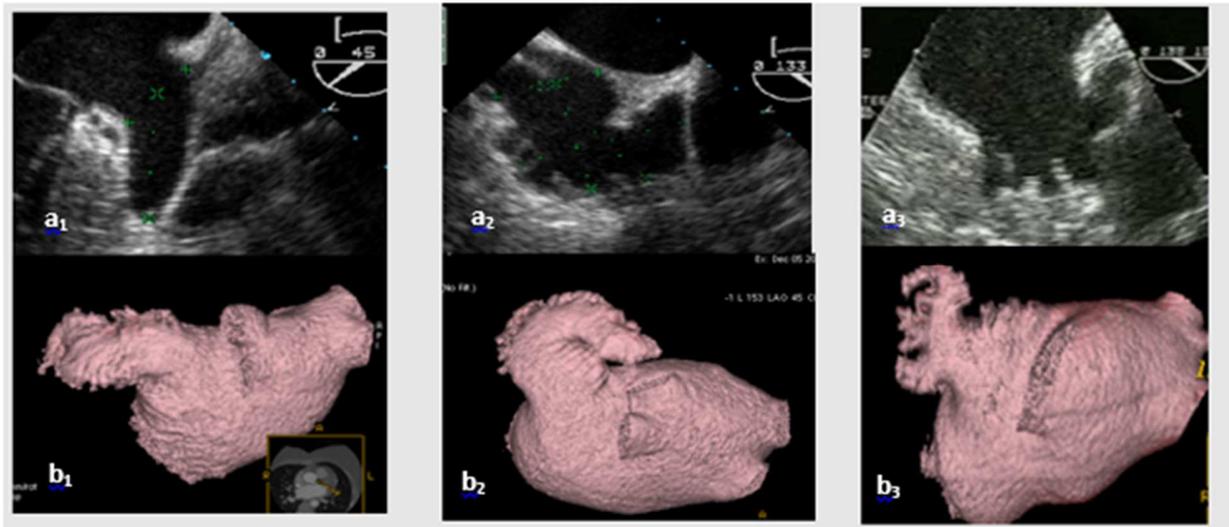


Figure 29 : Images obtenues par ETO (a) et par scanner (b) de trois morphologies complexes de l'AAG

1 : Morphologie Wind Sock dans laquelle un lobe est dominant.

2 : Morphologie Chicken Wing, dans laquelle le lobe dominant présente une forte courbure.

3 : Morphologie Broccoli, dans laquelle l'AAG est court et présente de nombreux lobes à son extrémité.

Lors de l'ETO initiale, plusieurs mesures de l'ostium et de la longueur de l'auricule gauche sont enregistrées grâce à un balayage de 0° à 135° (Figure 30 : Différentes mesures d'ostium enregistrées lors de l'ETO initiale)

1) Mesure de l'ostium de l'auricule gauche

A 0° : La mesure se fait du marqueur de l'artère coronaire jusqu'à un point situé à 2 cm de l'extrémité du Limbus de la fosse ovale (au niveau du septum inter auriculaire).

A 45°, 90° et 135° les mesures se font du haut de l'anneau de la valve mitrale jusqu'à un point situé à 2 cm de l'extrémité du Limbus.

2) Mesure de la longueur de l'auricule gauche

Pour chaque angle, la mesure se fait de la ligne de l'ostium jusqu'à l'apex de l'auricule gauche.

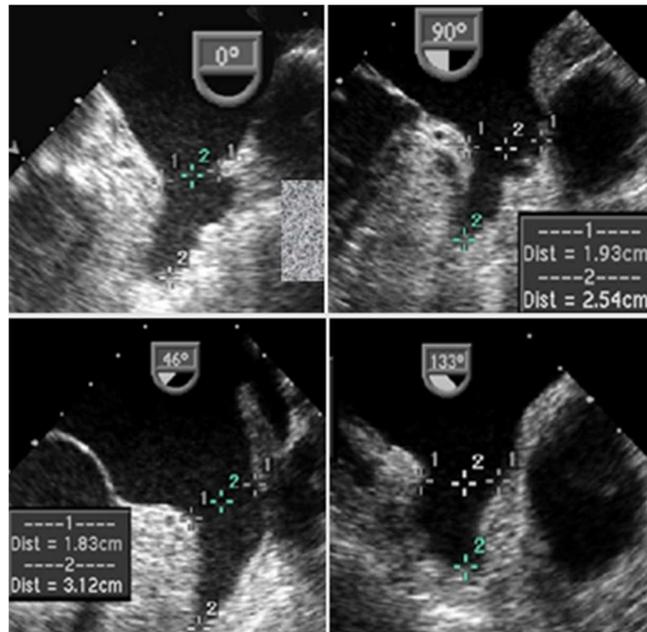


Figure 30 : Différentes mesures d'ostium enregistrées lors de l'ETO initiale

⇒ Les mesures maximales de largeur d'ostium et de longueur de l'auricule gauche déterminent le choix de la taille du dispositif (Tableau 13 : Tailles du dispositif recommandée en fonction des mesures de l'AAG).

Largeur maximale ostium auricule gauche	Taille recommandée du dispositif
17-19 mm	21 mm
20-22 mm	24 mm
23-25 mm	27 mm
26-28 mm	30 mm
29-31 mm	33 mm

Tableau 13 : Tailles du dispositif recommandée en fonction des mesures de l'AAG

Pour être compatible avec les tailles disponibles du dispositif, la largeur mesurée de l'ostium de l'auricule gauche doit être > 17 mm et/ou < 32 mm.

Après avoir étudié la morphologie de l'auricule gauche du patient, et exclu la présence de thrombus intracardiaque, la procédure de fermeture de l'auricule gauche peut avoir lieu.

Les établissements habilités à réaliser cette procédure répondent à des contraintes techniques, afin d'assurer la sécurité du patient en cas de complications. Ils doivent disposer des techniques d'échographie trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie, indispensables pour guider l'implantation du dispositif dans la salle d'intervention, et d'une technique de dosage de l'ACT (activated coagulation time). D'autre part, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

L'intervention se déroule en salle de cathétérisme cardiaque, à cœur battant, et sous anesthésie générale.

La procédure est réalisée par une équipe pluridisciplinaire impliquant les praticiens ayant bénéficié d'une formation spécifique et comprenant *a minima* : 2 opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels) dont au moins 1 ayant acquis une compétence dans la ponction trans-septale; 1 cardiologue échographiste; 1 anesthésiste-réanimateur et 2 infirmières. Le succès de l'intervention dépend en grande partie de la bonne communication entre échographistes et cardiologues interventionnels.

Cette procédure se décompose en différentes phases successives :

- 1) Après avoir mis en place un accès veineux fémoral, un cathéter guide trans-septal (non inclus dans le système Watchman) est introduit par la veine fémorale et remonte par la veine cave inférieure, jusqu'à l'OD. (Figure 31 : Introduction du cathéter par l'abord fémoral) La ponction trans-septale, entre l'OD et l'OG, est réalisée selon le protocole de chaque hôpital sous ETO. (Figure 32 : Ponction trans-septale et positionnement du guide dans la VPSG)

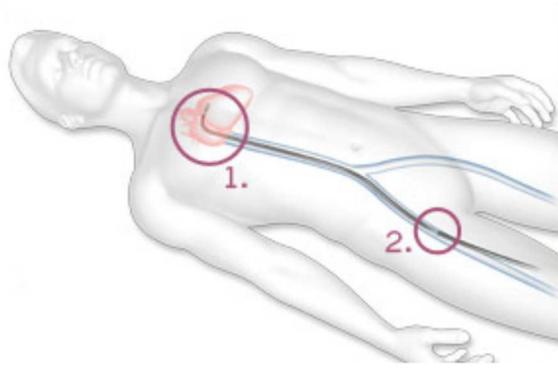


Figure 31 : Introduction du cathéter par l'abord fémoral

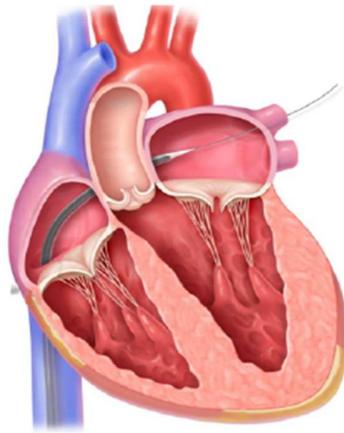


Figure 32 : Ponction trans-septale et positionnement du guide dans la VPSG

- 2) Le guide trans-septal est remplacé par un guide 0.035 qui est positionné dans la VPSG.
- 3) Le système d'accès Watchman est préparé pour son utilisation :
 - Sortir la gaine d'accès et le dilateur dans des conditions stériles.
 - Inspecter le matériel pour s'assurer qu'il n'est pas endommagé.
 - Rincer la gaine d'accès et le dilateur avec une solution saline.
 - Insérer le dilateur dans la valve hémostatique de la gaine d'accès jusqu'à entendre un « clic ».

- 4) La gaine trans-septale est remplacée par la gaine d'accès Watchman simple ou double courbure en fonction de l'anatomie du patient, et l'opérateur la fait avancer sur le guide jusque dans l'oreillette gauche.
- 5) Le dilatateur et le guide sont retirés, ne laissant en place que la gaine d'accès.
- 6) La taille de l'auricule gauche doit être confirmée pour sélectionner le dispositif de fermeture de l'AAG WATCHMAN™ approprié :
 - L'opérateur mesure la largeur de l'ostium et la longueur de l'AAG à l'aide d'une endoprothèse trachéobronchique, sous trois à quatre angles (0°, 45°, 90°, 135°).
 - La taille du dispositif est sélectionnée sur la base de la largeur maximale de l'ostium de l'AAG enregistrée. (Tableau 13 : Tailles du dispositif recommandée en fonction des mesures de l'AAG).
 - L'opérateur fait avancer avec précaution le cathéter en queue de cochon par la gaine d'accès dans l'appendice auriculaire gauche distal sous contrôle fluoroscopique (Figure 33 : Gaine d'accès Watchman et cathéter en queue de cochon). Ce cathéter va servir de repère pour positionner correctement la gaine d'accès Watchman, en explorant l'AAG sans risque de perforation de la paroi.
 - L'opérateur fait avancer la gaine d'accès Watchman sur le cathéter en queue de cochon jusqu'à ce que le repère de cette gaine correspondant à la taille du dispositif (Figure 34 : Repère de la gaine d'accès Watchman) atteigne l'ostium de l'appendice auriculaire gauche (Figure 35 : Positionnement du marqueur de la gaine d'accès au niveau de l'ostium de l'AAG).

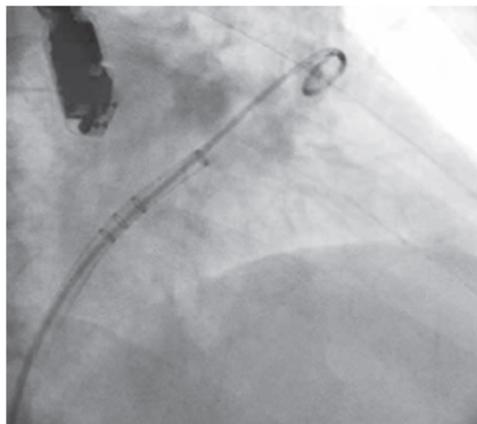


Figure 33 : Gaine d'accès Watchman et cathéter en queue de cochon

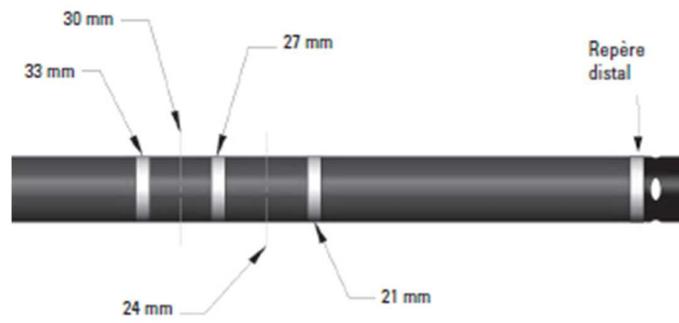


Figure 34 : Repère de la gaine d'accès Watchman

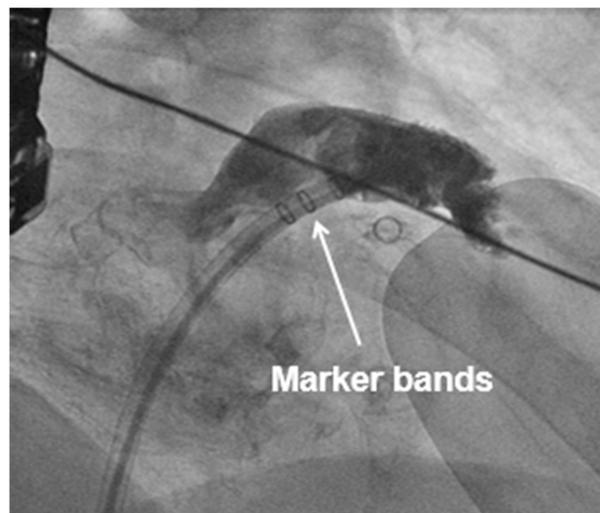


Figure 35 : Positionnement du marqueur de la gaine d'accès au niveau de l'ostium de l'AAG

- 7) L'opérateur retire le cathéter en queue de cochon et le remplace par le cathéter Watchman. Ce dernier est avancé jusqu'à alignement de son marqueur radio-opaque avec celui situé sur la gaine d'accès.
- 8) Le cathéter Watchman est assemblé avec la gaine d'accès en la rétractant jusqu'à entendre un « clic ».
- 9) L'opérateur doit contrôler 4 paramètres par ETO et fluoroscopie, pour confirmer le bon positionnement du dispositif :

La position : Le dispositif ne doit pas être positionné trop proximal ou trop distal par rapport à l'ostium de l'AAG (Figure 36 : Positionnement optimal du dispositif Watchman dans l'AAG.).

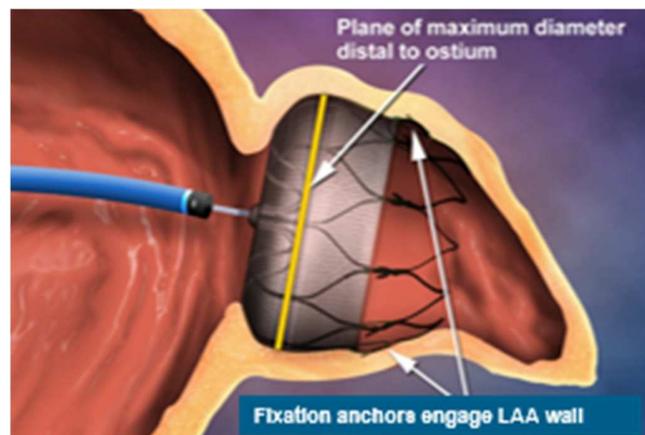


Figure 36 : Positionnement optimal du dispositif Watchman dans l'AAG.

- Si la prothèse est trop proximale (Figure 37 : Prothèse trop proximale dans l'AAG) elle risque de se décrocher ; il faut procéder à une recapture complète. La prothèse doit être retirée de la gaine et la Pigtail réintroduite dans celle-ci. Toutes les manœuvres de positionnement de la gaine d'accès, d'amorçage et d'introduction du cathéter Watchman ainsi que les contrôles de position de la prothèse avant le largage doivent être effectués.



Figure 37 : Prothèse trop proximale dans l'AAG

- Si la prothèse est trop en profondeur dans l'AAG (Figure 38 : Prothèse trop distale dans l'AAG), il peut y avoir une mauvaise étanchéité avec des lobes incomplètement obturés ; une recapture partielle est suffisante. Il faut se repositionner en reculant l'ensemble gaine d'accès/ cathéter Watchman, procéder à un nouveau déploiement et refaire tous les contrôles avant largage.



Figure 38 : Prothèse trop distale dans l'AAG

- L'ancrage : Tous les crochets de fixation doivent être ancrés dans l'AAG pour assurer la stabilité du dispositif .
- La taille : Le dispositif doit être comprimé entre 8 et 20 % de sa taille d'origine.
- L'étanchéité : L'ouverture de l'AAG doit être complètement obturée par le dispositif. Pour confirmer l'absence de fuite, il faut effectuer un contrôle d'étanchéité périphérique par

doppler couleur (Figure 39 : Flux résiduel autour du dispositif, avec fuite de produit de contraste.). Ce test permet d'évaluer le flux résiduel à travers et autour du dispositif.

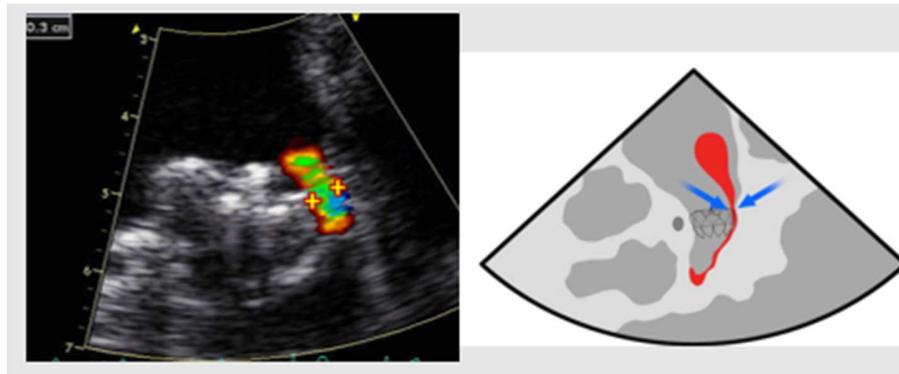


Figure 39 : Flux résiduel autour du dispositif, avec fuite de produit de contraste.

- 10) L'opérateur doit effectuer le « Tug Test », un test d'ancrage permettant de confirmer la stabilité du dispositif. Ce test consiste à réaliser quelques tensions sur le cathéter encore accroché au dispositif, pour s'assurer qu'il reste correctement positionné sous l'effet de contraintes physiques.
- 11) Si tous les contrôles sont positifs, la prothèse peut être larguée en dévissant le bouton de déploiement (sens anti-horaire).

Après l'intervention, les patients font l'objet d'un contrôle pré-sortie avec une ETT de contrôle pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse. Un suivi régulier est ensuite instauré pour contrôler l'absence de thrombus intracardiaque, de fuite résiduelle, de déplacement de la prothèse ou autres EI.

Un traitement anticoagulant oral est recommandé pendant *a minima* 45 jours post intervention. Au bout de 45 jours, une ETO de contrôle est réalisée pour confirmer l'occlusion complète de l'AAG. Le traitement anticoagulant peut être arrêté si l'ETO confirme l'absence de fuite résiduelle, ou si le jet du flux résiduel est < 5 mm. En revanche le traitement anticoagulant doit être poursuivi si le jet du flux résiduel est > 5 mm. Pour les patients qui ne peuvent pas recevoir d'anticoagulant oraux, une double anti agrégation plaquettaire est mise en place (aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg)

pendant 3 mois post-intervention, suivie d'une monothérapie anti agrégation plaquettaire 3 mois supplémentaires.

Un traitement antiagrégant antiplaquettaire doit être instauré pendant au minimum 6 mois post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée sont discutés et validés au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient.

II.3.5.2.3 Etudes cliniques

Le dispositif Watchman est le seul dispositif actuellement disponible sur le marché à avoir démontré une efficacité non inférieure à la Warfarine dans le cadre de deux études cliniques randomisées Protect AF¹⁰⁴ et Prevail.¹⁰⁵ Nous allons exposer les principaux résultats des différentes études disponibles, y compris les études non randomisées, qui ont permis de démontrer la sécurité et l'efficacité de cette procédure (Figure 40 : Historique des études cliniques du dispositif Watchman).



Figure 40 : Historique des études cliniques du dispositif Watchman

○ *Etude PILOT*¹⁰⁶

Présentation de l'étude :

L'étude PILOT réalisée en 2007 par Sick et ses collaborateurs est une étude ouverte, non randomisée et multicentrique (3 centres en Europe et 4 aux Etats Unis).

Objectifs :

Démontrer la faisabilité de l'implantation du dispositif Watchman dans l'appendice auriculaire gauche chez les patients atteints de FA pour prévenir le risque d'AVC.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus étaient des adultes de plus de 18 ans ayant une espérance de vie de plus de 2 ans, atteints d'une FANV confirmée, éligibles aux ACO et avec un CHADS₂ score ≥ 1 .

Critères d'exclusion :

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'étude :

- Contre-indication aux ACO
- Insuffisance Cardiaque Chronique (ICC) incluant une anomalie de la paroi trans-septale ou un anévrisme du septum auriculaire
- Maladie carotidienne symptomatique
- Maladie valvulaire (tricuspide, mitrale, pulmonaire ou aortique)
- Athérome de l'aorte
- Implantation d'une valve cardiaque mécanique ou biologique
- Thrombus dans l'auricule gauche
- Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) < 35%
- Implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur
- Etat d'hypercoagulabilité
- Femme enceinte

Résultats :

La moyenne d'âge des patients inclus dans cette étude était de 68.5 ans (47,4 à 83,2 ans) dont 64% d'hommes.

Ces patients présentaient un risque modéré d'AVC (1,9 par an) avec un CHADS₂ moyen de 1,8 +/- 1,1.

Sur les soixante-quinze patients qui remplissaient les critères d'inclusion, soixante-six ont été implantés avec succès (soit 88 % de succès d'implantation) et suivi sur une période de 24 mois +/- 11 mois. Les neuf patients restants n'ont pas pu être implantés en raison d'une anatomie de l'auricule gauche trop complexe ou bien d'une contre-indication à la ponction trans-septale.

Au cours de l'implantation des 16 premiers patients, des complications évitables ont été observées, à savoir deux cas de migration du dispositif secondaires à un mauvais ancrage, et un cas d'épanchement péricardique secondaire à un Tug test trop vigoureux. Un dispositif de deuxième génération a été conçu pour les 53 patients suivants, en augmentant le nombre de crochets de fixation pour palier au problème d'ancrage observé avec le dispositif de première génération. La procédure de vérification du bon déploiement du dispositif a également été revue dans la seconde partie de l'étude, en privilégiant un suivi par échographie transoesophagienne ou par injection de produit de contraste pour limiter le risque d'épanchement péricardique.

L'anticoagulation orale a pu être arrêté chez 90 % des patients implantés, et aucun cas d'AVC n'a été constaté au cours des deux ans de suivi.

Conclusion :

L'étude PILOT est la première étude à avoir confirmé la faisabilité et la sécurité de la fermeture percutanée de l'auricule gauche par le dispositif Watchman (notamment avec le dispositif de deuxième génération). Ces résultats préliminaires montrent également une réduction du taux d'AVC par rapport au risque calculé avec le score CHADS₂ (0 vs 1,9), même en suspendant le traitement anticoagulant après la procédure.

Ces données seront confirmées par la suite avec des essais cliniques randomisés incluant un plus grand nombre de patients.

- *Etude PROTECT AF, résultats à 18 mois^{104,107}*

Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique incluant 59 centres en Europe et aux Etats-Unis. L'inclusion a commencé en février 2005 et s'est terminée en juin 2008.

Au total, 707 patients ont été randomisés (463 dans le bras dispositif et 244 dans le bras warfarine).

Objectifs :

Cette étude est la première étude randomisée évaluant la sécurité et l'efficacité du dispositif Watchman par rapport à la Warfarine dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans, présentaient un score CHADS₂ ≥1 et l'une des comorbidités suivantes :

- Antécédent d'AVC ou d'AIT
- Insuffisance Cardiaque Congestive
- Diabète
- HTA
- Age ≥ 75 ans

Critères d'exclusion :

En plus des critères d'exclusion communs à ceux de l'étude PILOT, les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ont également été exclus de l'étude :

- Pathologies cardiaques : Altération du septum auriculaire, foramen ovale, sténose de la valve mitrale, tumeur cardiaque, greffe de cœur, Infarctus Du Myocarde (IDM) datant de moins de trois mois, Fréquence cardiaque au repos ≥ 110 batt./min
- Episode isolé de FA ou patient ayant bénéficié d'une cardioversion ou procédure d'ablation dans les 30 derniers jours
- Antécédents d'AVC ou d'AIT dans les 30 derniers jours
- Patients nécessitant une anticoagulation par AVK au long cours
- Anémie ou thrombopénie
- Infection active quelle qu'en soit la cause
- Maladie à un stade terminal avec espérance de vie < 2 ans
- Ostium de l'Appendice Auriculaire Gauche >32 mm ou < 17 mm

Résultats :

Parmi les 463 patients randomisés, seulement 408 ont été implantés (soit 88%).

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (71,7 %) d'âge moyen de 70,4 ans avec un risque d'AVC modéré (CHADS₂ moyen = 2,2 ; CHADS₂VASC moyen = 3,5) mais supérieur à celui de l'étude PILOT.

L'efficacité primaire a été évaluée en tenant compte de la survenue des évènements indésirables suivants :

- AVC ischémique ou hémorragique
- Mort cardiovasculaire
- Embolisation systémique

La non infériorité de la fermeture de l'auricule gauche par le dispositif watchman a été démontrée avec un taux d'évènements indésirables de 3 % versus 4,9 % dans le groupe warfarine. Le taux d'AVC hémorragique était significativement plus bas dans le groupe intervention (0,2 % *versus* 2,5 %), en revanche, le taux d'AVC ischémique était plus élevé (1,1 % *versus* 0 %).

La sécurité a été évaluée en prenant en compte le taux d'évènements indésirables suivants :

- Hémorragies mortelles
- Epanchement péricardique nécessitant un drainage
- Saignements intracrâniens ou Gastro Intestinal (GI) nécessitant une transfusion

Le taux d'évènements indésirables relatifs à la sécurité primaire était significativement plus important dans le groupe intervention (7,4 % versus 4,4 %). Même si le taux de saignements majeurs était significativement plus bas dans le groupe intervention (3,5 % versus 4,1 %), le taux d'épanchement péricardique était plus important (4,8 % versus 0 %), ce qui a entraîné un taux d'évènements indésirables global plus important.

Conclusion :

Cette étude a confirmé la non-infériorité de cette technique par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA. Cependant des évènements indésirables majeurs (principalement des épanchements péricardiques) ont été observés. Les prochaines études devront montrer qu'avec l'expérience de l'opérateur ce type d'évènements indésirables pourra être maîtrisé.

- *Registre CAP (continued access protocol) 1¹⁰⁸*

Présentation :

Cette étude non randomisée, multicentrique, a été conduite par l'US Food and Drug Administration et a inclus 460 patients recrutés entre août 2008 et avril 2010. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que dans PROTECT AF. Tous les opérateurs de cette étude étaient expérimentés car ils avaient déjà participé à PROTECT AF.

Objectifs :

Ce registre a été mis en place suite à l'étude PROTECT AF afin de poursuivre l'évaluation de la sécurité de la procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif Watchman.

Résultats

Les patients inclus présentaient un risque d'AVC plus important que dans PROTECT AF avec un score CHADS₂ de 2,4 +/- 1,2 versus 2,2 +/-1,2 (P < 0,001) et un âge moyen plus élevé (74 +/- 8 versus 72 +/- 9 (P < 0,001)).

Les critères de sécurité évalués étaient les taux de saignements et d'évènements secondaires à la procédure (épanchement péricardique, AVC, embolisation du dispositif).

Une diminution significative du taux d'évènements post procédure a été mise en évidence entre les deux études (3,7 % dans CAP versus 7,7 % dans PROTECT AF ; P = 0,007) avec diminution des taux d'épanchements péricardiques (5 % dans CAP versus 2,2 % ; P = 0,019) et d'AVC (0,9 % versus 0 % ; P = 0,039).

Une amélioration du taux d'implantations réalisées avec succès a également été observée (95 % dans CAP versus 89,5 % dans PROTECT AF, P < 0,001).

Conclusion :

Ce registre a permis de confirmer que le taux d'évènements secondaires post-procédure (principalement le risque d'épanchement péricardique) pouvait être réduit avec l'expérience de l'opérateur. Ces données de sécurité post-intervention montrent une amélioration par rapport à l'étude Protect AF.

- *REGISTRE ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*⁷⁸

Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, non randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité du dispositif de fermeture de l'auricule gauche chez les patients atteints de FAVN inéligibles aux ACO. Au total, 150 patients inéligibles aux ACO ont été inclus entre janvier 2009 et novembre 2011. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que dans PROTECT AF, et le seul critère d'inclusion différent était la contre-indication absolue à tout traitement ACO même à court terme.

Objectifs :

Les études présentées jusqu'à présent excluaient les patients inéligibles aux ACO alors que c'est la principale indication de cette technique de fermeture percutanée de l'AAG. Le registre ASAP est la première étude incluant des patients présentant une contre-indication aux ACO.

Résultats :

Les causes de CI aux ACO étaient les suivantes :

- 93 % de tendances hémorragiques (ulcères, saignements GI, génito-urinaires, hémorragies cérébrales, anévrismes)
- 11 % d'anomalies des cellules sanguines

Les patients inclus étaient des hommes dans 64 % des cas, âgés en moyenne de 72,5 +/- 7,4 ans et avec un antécédent d'AVC ou d'AIT pour 40 % d'entre eux.

Le risque d'AVC moyen a été évalué à 7,4 % par an (pour une population non traitée par de l'aspirine ou de l'aspirine seule¹⁰⁹) avec un score CHADS₂ moyen de 2,8 +/- 1,2 et un score CHA₂DS₂_vasc moyen de 4,4 +/- 1,7.

Le risque d'AIT a été estimé à 7,3 % alors que seulement 1,7 % ont été observés. Ce taux plus bas que prévu provient de l'association plavix/aspirine pendant 6 mois suivant la procédure d'implantation.¹¹⁰

La procédure d'implantation a été réalisée avec succès dans 94,7% des cas (n = 142 sur 150). Les 5,3 % d'échecs étaient secondaires à une anatomie de l'auricule gauche trop complexe (n=7) ou à un cas de tamponnade.

Le taux d'évènements indésirables était de 8,7% dont 2 cas d'épanchements péricardiques avec tamponnade sans ré-intervention chirurgicale, 3 cas de petits épanchements sans tamponnade, deux migrations du dispositif, et 6 cas de thrombus relatif au dispositif.

Neuf patients sont morts pendant la période de suivi (soit 5 % par an), sans lien avec l'implantation du dispositif (3 pour cause cardiovasculaire, 2 pour cancer et 4 pour d'autres raisons).

Pour un suivi moyen de 176,9 patients par année, 3 AVC ischémiques (1,7% par an) et 1 AVC hémorragique (0,6 % par an) ont été répertoriés (soit 2,3 % par an sur les 7,4 % estimés).

Conclusion :

Pour la première fois, la sécurité et l'efficacité de la procédure ont été démontrées chez des patients inéligibles aux ACO.

○ *Etude PREVAIL¹⁰⁵*

Présentation de l'étude :

Il s'agit de la deuxième étude randomisée, prospective et multicentrique incluant 50 sites aux Etats-Unis sur une période de 26 mois. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que dans PROTECT AF.

Objectifs :

L'objectif de cette étude par rapport à PROTECT AF est de montrer une amélioration de la sécurité de cette procédure de fermeture de l'auricule gauche.

Résultats :

Au total, 407 patients ont été inclus dont 269 dans le groupe dispositif (patients traités par warfarine et aspirine jusqu'à 45 jours après la fermeture de l'auricule gauche, suivi d'une bi antiagrégation plaquettaire pendant 6 mois puis d'aspirine seule) et 138 dans le groupe warfarine (traitement anticoagulant à vie).

Les patients inclus étaient plus âgés que dans PROTECT AF (74 ans versus 71 ans) et présentaient un risque d'AVC supérieur (score CHA₂DS₂_vasc moyen de 2,6 +/- 1 versus 2,2). Il y avait

également plus de patients diabétiques (33,8 % *versus* 24,4 %) et avec antécédents d'AVC (27,5 % *versus* 17,7 %).

Parmi les 269 patients répondant aux critères d'inclusion, 4 n'ont pas pu être implantés en raison d'un thrombus ou d'une anatomie particulière de l'auricule gauche.

Le succès de la procédure a été meilleur que dans PROTECT AF (95,1 % *versus* 90 % ; P = 0,04).

Le taux d'évènements indésirables a été évalué selon trois paramètres :

1. Taux globaux d'AVC, de décès ou embolie systémique :

Le taux d'AVC hémorragique était inférieur dans le bras dispositif (0 % *versus* 0,4 %) mais le taux d'AVC ischémique était supérieur (1,9 % *versus* 0,7 %).

Les taux de décès global et d'embolies systémiques étaient supérieurs dans le groupe dispositif (respectivement 2,6 % *versus* 2,2 % et 0,4 % *versus* 0 %).

2. Taux d'AVC ou d'embolie systémique plus d'une semaine après la procédure

La différence s'est révélée non significative entre le groupe dispositif et le groupe warfarine (0,0253 *versus* 0,02).

3. Complications dans la semaine suivant la procédure

2,2% des patients ont eu une des complications suivantes : migration du dispositif, fistule artérioveineuse, perforation cardiaque, épanchement péricardique ou saignements majeurs.

Le risque d'évènements indésirables était significativement plus bas que dans PROTECT AF avec notamment une diminution du risque d'épanchement péricardique de 1,6 % à 0,4 % (P = 0,027).

Conclusion :

Dans cette étude, la non infériorité de la technique par rapport à la Warfarine a été confirmée pour la prévention des évènements ischémiques.

D'autre part, la sécurité a été améliorée par rapport à PROTECT AF et les résultats étaient indépendants de l'expérimentation de l'opérateur.

○ *Registre CAP 2*¹¹¹

Présentation de l'étude :

. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et non randomisée conçue pour suivre l'évolution clinique des patients implantés après l'étude PREVAIL. Les patients ont été inclus entre septembre 2012 et mars 2014 ; la fin de l'étude est prévue pour février 2019. Les critères d'inclusion/exclusion et d'efficacité/sécurité sont les mêmes que ceux de l'étude PREVAIL.

Objectifs :

L'objectif du registre CAP 2¹¹¹ est de compléter les données d'efficacité et de sécurité suite à l'étude PREVAIL.

Résultats :

Les premiers résultats¹¹² rapportent que sur les 575 patients implantés, 545 l'ont été avec succès (soit 95 % de succès d'implantation). Parmi les patients implantés avec succès, 99 % ont pu arrêter la warfarine dans l'année suivant la procédure.

Le taux d'AVC, de décès ou d'emboles systémiques global (1^{er} critère d'efficacité de l'étude PREVAIL) est de 3,3 % patients/années, l'évènement indésirable principal étant l'AVC ischémique.

Le taux de ces évènements indésirables dans la semaine suivant l'intervention (2^{ème} critère d'efficacité) est de 2,7 % patients/années avec majoritairement des AVC ischémiques.

Cinq patients ont développé une complication dans la semaine suivant la procédure (soit 0,9 %).

Pour l'instant, ces premières données sont conformes à celles des études précédentes.

○ *META ANALYSE*¹¹³

Présentation :

Les données provenant des 2406 patients inclus dans les essais randomisés (PROTECT AF et PREVAIL) et leurs registres respectifs (CAP 1 et 2) ont été combinées et analysées suivant des méthodes statistiques standards.

Objectifs :

Cette étude a pour objectif d'interpréter les différentes données des deux essais cliniques randomisés comparant un dispositif de fermeture percutanée de l'auricule gauche à une anticoagulation orale par warfarine dans la prévention des AVC, embolies systémiques et décès cardiovasculaires chez les patients souffrant de FANV.

Résultats :

Parmi les 2406 patients inclus entre 2005 et 2014, 1877 ont été traités avec le dispositif watchman et 382 par de la warfarine.

Au cours des 2,69 années moyennes de suivi, il a été observé une diminution significative des AVC hémorragiques (0,15 *versus* 0,96 ; P = 0,004), des décès CV inexpliqués (1,1 *versus* 2,3 ; P = 0,006) et des saignements hors procédure (6% *versus* 11,3% ; P = 0,006) dans le groupe dispositif par rapport au groupe warfarine.

Le taux d'AVC ou d'embolie systémique était similaire dans les deux groupes (1,75 *versus* 1,87 ; P = 0,94) car la diminution du taux d'AVC hémorragiques dans le groupe dispositif (0,2 *versus* 1 ; P = 0,004) est associée à une augmentation du taux d'AVC ischémiques (1,6 *versus* 0,89 ; P = 0,05).

Conclusion :

Cette méta analyse confirme la non-infériorité de la fermeture percutanée de l'AAG par rapport à une anticoagulation orale en termes d'AVC, d'embolie systémique et de décès CV. On note même une amélioration de la survie des patients randomisés dans le groupe dispositif (en particulier en termes de maladies cardiovasculaires).

Si le taux d'AVC global est comparable dans les deux groupes, la physiopathologie est différente avec un taux d'AVC ischémique majoritaire dans le bras dispositif.

Si on ne prend pas en compte les hémorragies relatives à la procédure, le taux de saignements est inférieur dans le bras dispositif.

La performance du dispositif est cohérente sur l'ensemble des données des études randomisées et des registres, ces derniers se rapprochant de la vie réelle.

- *REGISTRE EWOLUTION* ^{114,115}

Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, non randomisée et sans groupe contrôle, incluant 1025 patients entre octobre 2013 et mai 2015 dans 47 centres de 13 pays différents.

Les patients inclus étaient éligibles à l'implantation du dispositif watchman selon les guidelines locaux et internationaux. Le suivi des patients implantés s'est effectué entre le premier et le troisième mois suivant l'intervention.

Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'obtenir des données cliniques concernant le succès de la procédure et les complications (saignements et incidence d'AVC ou d'AIT) ainsi que le devenir des patients sur le long terme afin de reporter le maximum d'évènements indésirables post-procédure, même les plus rares.

Résultats :

La population était à prédominance masculine, âgée de 73 ans en moyenne, à haut risque d'AVC avec un score CHADS₂ moyen de 2,8 +/- 1,3 et un score CHAD₂DS₂_vasc moyen de 4,5 +/- 1,6 et à risque modéré de saignements avec un score HAS_BLED moyen de 2,3 +/- 1,2.

La majorité des patients inclus présentaient des comorbidités associées : 45,4 % d'antécédents d'AIT ou d'AVC ; 81,7 % d'HTA ; 34 % d'Insuffisance Cardiaque ; 15,6 % de problèmes rénaux et 28,3 % de diabétiques de type 2.

Parmi les 1025 patients inclus, 62 % étaient inéligibles à un traitement anticoagulant oral.

Le dispositif a été déployé avec succès chez 98.5 % des patients avec 91,4 % de fermeture complète de l'auricule gauche.

Lors du suivi des patients implantés, 31 évènements indésirables graves ont été observés dont 7 saignements majeurs ayant nécessité une transfusion, 5 épanchements péricardiques et 4 décès dont un seul fut attribué à la procédure. Le taux d'évènements indésirables graves dans les 7 jours suivant l'intervention était le plus bas des études réalisées jusqu'à présent avec 2,8 % contre 7,7 % dans PROTECT AF et 4,4 % dans PREVAIL.

Conclusion :

Les patients inclus dans cette étude étaient à plus haut risque d'AVC et de saignements que dans les études précédentes avec 40 % de score HAS_BLED > 3, contre 20 % dans PROTECT AF et 30% dans PREVAIL.

L'amélioration de la technique est constante avec 98,5 % de succès d'implantation contre 90,9 % dans PROTECT AF et 95,1 % dans PREVAIL.

Le profil de sécurité à 30 jours progresse également avec 0,1 % d'AVC post-procédure contre 0,9 % dans PROTECT AF et 0,4 % dans PREVAIL.

- *Méta-analyse comparant le dispositif Watchman aux AOD*

Présentation :

Cette méta-analyse inclut 14 études cliniques de phase 3 ou post-commercialisation comparant les AOD *versus* Warfarine ou le dispositif Watchman *versus* Warfarine.

Objectifs :

L'objectif de cette méta-analyse est de comparer la sécurité et l'efficacité du dispositif Watchman par rapport aux AOD chez les patients atteints de FA, en termes de prévention des AVC, de complications hémorragiques et de mortalité toutes causes confondues.

Résultat :

Les patients inclus dans cette méta-analyse étaient majoritairement des hommes (53%), avec un âge moyen de 72 ans \pm 9 ans et présentant un risque thromboembolique modéré avec un score CHADS₂ moyen de 2,1 \pm 1,6.

Les AOD et le dispositif Watchman ont montré une diminution significative du taux d'AVC hémorragique et de mortalité toutes causes confondues par rapport à la warfarine.

Les AOD permettent également de diminuer le taux d'AVC global y compris le taux d'AVC ischémique.

Même si la différence n'est pas significative, le dispositif Watchman permet de réduire de plus de deux fois le taux d'AVC hémorragique par rapport aux AOD. D'un autre côté, le risque d'AVC ischémique est deux fois plus élevé avec le dispositif Watchman comparé aux AOD.

Conclusion :

Cette méta-analyse a montré que les AOD devaient être préférés au dispositif Watchman chez les patients présentant un risque thromboembolique élevé et un risque hémorragique modéré car ils semblent plus efficaces dans la prévention des AVC ischémiques. En revanche, le dispositif Watchman peut être recommandé en cas de risque hémorragique très élevé car il entraîne moins d'évènements hémorragiques majeurs et d'AVC hémorragiques.¹¹⁶

○ *Conclusion des études cliniques*

Suite à la publication de PROTECT AF, le CDRH (center for device and radiological health) a voté positivement pour la mise sur le marché du dispositif Watchman, mais la FDA n'a pas approuvé l'efficacité et la sécurité de ce dispositif en raison des complications procédurales non négligeables et du profil de risque des patients non conforme à l'indication. Il faut attendre la publication de l'étude PREVAIL en décembre 2013, qui démontre une amélioration de la sécurité et la non infériorité de cette technique par rapport à la Warfarine, pour que la FDA donne un avis favorable. Le dispositif ne sera commercialisé aux Etats-Unis qu'à partir de Mars 2015.

Les études suivantes ont inclus des patients à risque d'AVC de plus en plus élevé, et dans certains cas inéligibles aux anticoagulants oraux pour se rapprocher le plus possible de la population réellement éligible à une fermeture percutanée de l'AAG.

L'efficacité et la sécurité de cette technique se confirment au cours des 5 études présentées ci-dessus avec même une amélioration constante des résultats (Tableau 14 : Résumé des études cliniques).

Cependant, une seule méta-analyse a comparé l'efficacité de la technique de fermeture de l'auricule gauche aux nouveaux anticoagulants oraux, le traitement de référence étant toujours la warfarine dans les études cliniques randomisées. Cette méta-analyse compare de façon indirecte les AOD et le dispositif Watchman, et les tendances observées sont à confirmer par des études cliniques randomisées.

	Pilot	Protect AF*	CAP 1	ASAP	Prevail	CAP 2	Evolution
Période	2002	2003	2008	2009	2010	2012	2015
Age moyen	68,5	71,7	74	72,5	74	75,3	73
Hommes	64 %	70,4 %	65 %	64 %	65,5 %	61 %	59,9 %
CHADS ₂	1,8	2,2	2,4	2,8	2,6	2,7	2,8
CHA ₂ DS ₂ _vasc	-	3,5	3,9	4,4	4	4,5	4,5
Succès Implantation	88 %	89 %	95 %	94,7 %	95,1 %	95 %	98,5 %
EI post- implantation	25 %	7,7 %	3,7 %	8,7 %	4,4 %	2,7 %	2,8 %

*Moyenne des résultats à 18 mois et à 4 ans de suivi

Tableau 14 : Résumé des études cliniques

II.3.5.3 Dispositif Amplatzer

II.3.5.3.1 Description du dispositif

Le système de fermeture de l'AAG AMPLATZER (ACP) de première génération est composé d'un lobe et d'un disque articulés autour d'une jonction centrale, de structure auto-expansible, à base de Nitinol (Figure 41 : Dispositif de fermeture de l'AAG AMPLATZER 1ère génération (ACP) et 2ème génération (Amulet)). Il est recouvert d'une membrane perméable en polyester sur sa partie proximale afin de servir de tamis pour empêcher la migration d'éventuel thrombus intra-auriculaire et favoriser l'occlusion de l'orifice de l'AAG en servant de support durant la phase d'incorporation tissulaire du dispositif. Le lobe est destiné à être retenu dans le col de l'AAG grâce à des fils de stabilisation tandis que le disque va obturer l'orifice de l'AAG (Figure 42 : Dispositif AMPLATZER (ACP) positionné dans l'AAG). Des marqueurs radio-opaques permettent de repérer et de positionner le dispositif en fluoroscopie. Le DM est fourni pré-inséré dans un système de chargeur.

Le dispositif AMPLATZER (Amulet) de deuxième génération (Figure 41 : Dispositif de fermeture de l'AAG AMPLATZER 1ère génération (ACP) et 2ème génération (Amulet)) a été conçu afin d'améliorer plusieurs paramètres :

- Faciliter l'implantation du dispositif grâce à son pré-chargement visant à simplifier les étapes de préparation pré-procédurales, et la mise au point d'un nouveau câble de pose de conception monobloc avec un embout distale conique destiné à guider le DM lors de la recapture.
- Améliorer la fermeture de l'AAG en augmentant la taille du lobe, le diamètre du disque, et la longueur de la jonction centrale pour avoir plus de flexibilité. La taille maximale du dispositif a également été étendue à 34 mm (au lieu de 30 mm pour ACP).
- Réduire le risque de formation de thrombus sur le dispositif pendant la période d'endothélisation en insérant une vis à extrémité inversée à la surface du disque.
- Réduire le risque de complications et notamment d'embolisation du dispositif en améliorant l'ancrage du dispositif dans l'AAG grâce à une augmentation du nombre de fils stabilisateurs.

La comparaison des deux générations du dispositif AMPLATZER a montré un taux de succès et de complications à court terme non significativement différent. En revanche, le taux de fuites résiduelles durant la période de suivi des patients implantés était significativement plus bas avec le dispositif Amulet de 2^{ème} génération (8%) par rapport au dispositif ACP de 1^{ère} génération (48%, $P = 0,01$).^{117,118}

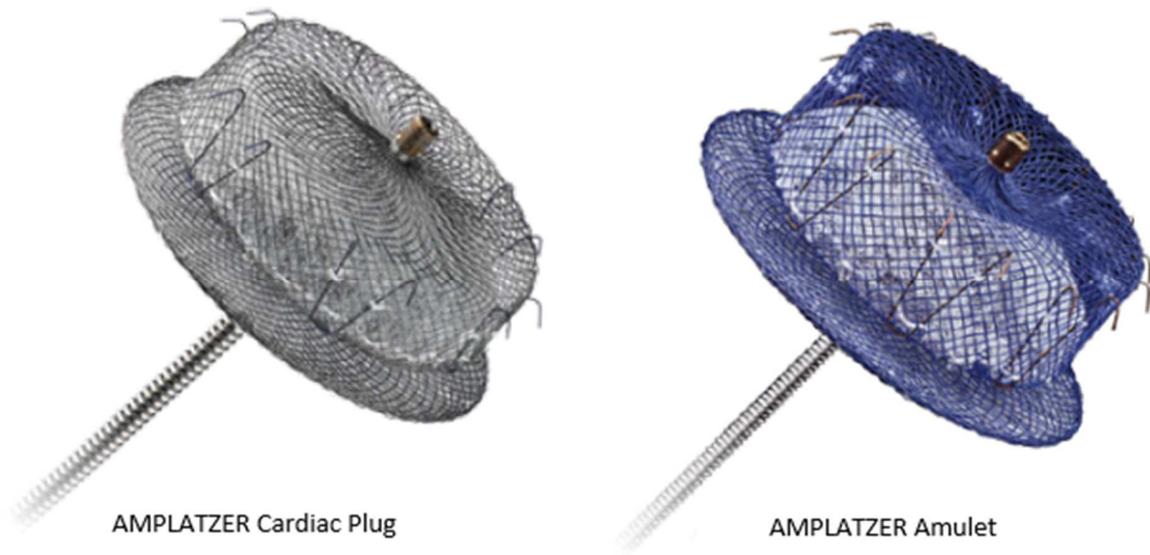


Figure 41 : Dispositif de fermeture de l'AAG AMPLATZER 1ère génération (ACP) et 2ème génération (Amulet)

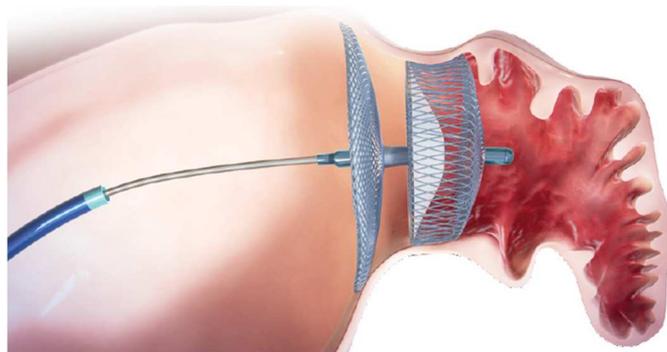


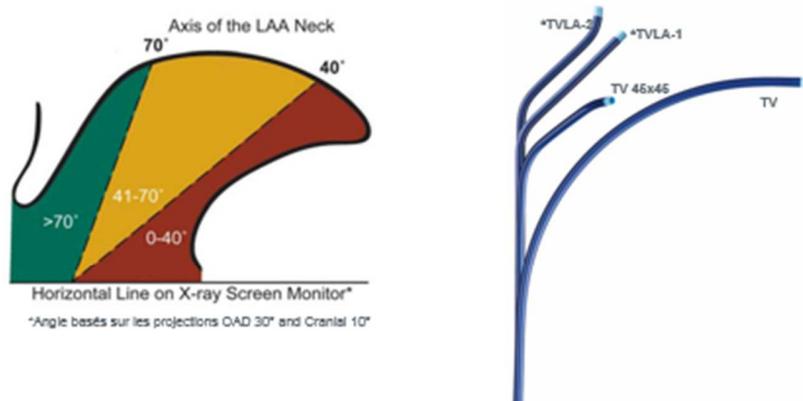
Figure 42 : Dispositif AMPLATZER (ACP) positionné dans l'AAG

Les deux dispositifs sont implantés grâce à une gaine (Figure 43 : Gaine permettant de positionner le dispositif Amplatzer prémonté dans un cathéter) existant en plusieurs tailles (de 9 à 14 Fr) et peuvent être recapturés et repositionnés.



Figure 43 : Gaine permettant de positionner le dispositif Amplatzer prémonté dans un cathéter

Il existe différents systèmes de pose avec des courbures différentes pour faciliter l'implantation du dispositif AMPLATZER dans des AAG d'anatomie complexe (Figure 44 : Système de pose du dispositif AMPLATZER). Le système de pose sera choisi suivant l'orientation du cou de l'auricule gauche.



* Les systèmes de pose TVLA-1 et TVLA-2 ne sont pas disponibles en France



Figure 44 : Système de pose du dispositif AMPLATZER

II.3.5.3.2 Procédure de mise en place

Comme nous l'avons vu pour le dispositif Watchman, la procédure doit être préparée avec précaution pour choisir le dispositif le plus adapté et avoir une idée de la morphologie de l'auricule avant l'intervention pour une meilleure anticipation.

L'examen préalable doit comporter une ETO ou un scanner afin de vérifier que la taille de l'auricule soit compatible avec les dimensions disponibles de l'implant, et l'absence de thrombus intracardiaque qui contre-indiquerait l'intervention.

Les conditions d'intervention ont été précédemment décrites avec le dispositif Watchman.

Trois mesures de l'AAG doivent être déterminées pour sélectionner la taille du dispositif la plus appropriée (Figure 45 : Mesures de l'AAG à réaliser pour sélectionner l'implant le plus adapté) :

- Une mesure de l'ostium de l'AAG (a)
- Une mesure de la profondeur et de l'axe du cou de l'AAG (b)
- Une mesure de la zone d'implantation (c)

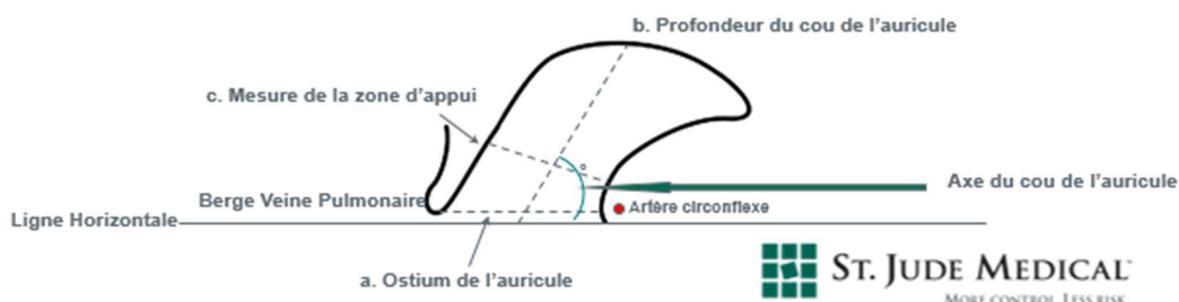


Figure 45 : Mesures de l'AAG à réaliser pour sélectionner l'implant le plus adapté

Ces mesures sont confirmées au cours de l'intervention par deux techniques :

- L'angiographie avec injection de produits de contraste iodé (PCI) qui permet d'avoir une vue d'ensemble de l'anatomie de l'AAG, d'identifier l'ostium et de déterminer la zone d'implantation. Les mesures peuvent être sur-évaluées par cette technique car

l'injection de PCI peut augmenter le volume de l'AAG, d'où l'intérêt de comparer ces mesures à celles obtenues par ETO.

- L'ETO qui permet d'identifier l'ostium, le cou et le corps de l'AG ainsi que l'artère circonflexe. L'ETO permet de vérifier l'absence de régurgitation mitrale ou d'épanchement péricardique avant la procédure.

Nous allons détailler les étapes de mise en place du dispositif Amplatzer qui diffèrent de celles du dispositif Watchman. En effet, ces dispositifs ont un mécanisme un peu différent, l'un consiste à sceller l'ostium de l'AAG (AMPLATZER) et l'autre à combler le corps de l'auricule (WATCHMAN), donc le positionnement ne sera pas le même d'un système à l'autre.

L'intervention se déroule en plusieurs étapes :

- 1- Mise en place un accès veineux fémoral,

Introduction d'un cathéter guide trans-septal par la veine fémorale, réalisation de la ponction trans-septale et positionnement adéquate de la gaine trans-septale au niveau de l'ostium de l'AAG (Figure 46 : Positionnement de la gaine trans-septale dans l'AAG).

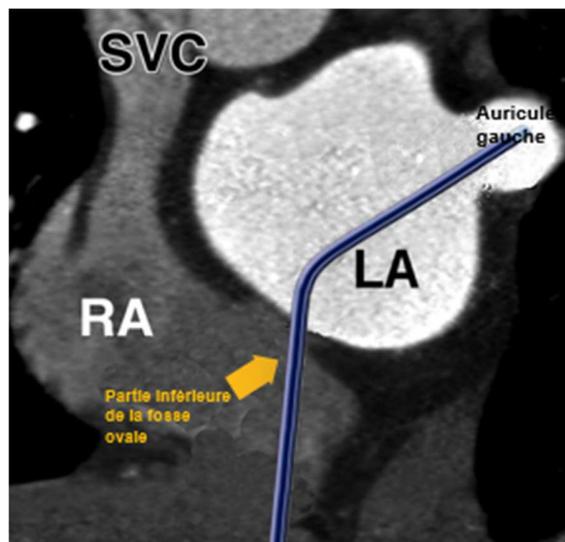


Figure 46 : Positionnement de la gaine trans-septale dans l'AAG

- 2- Introduction du cathéter en queue de cochon (Pigtail) dans l'AAG par la gaine trans-septale. Les marqueurs de ce cathéter peuvent servir de repère pour les mesures de l'AAG.
- 3- Retirer la gaine trans-septale et introduire le système de pose adapté à la morphologie de l'AG le long de la Pigtail.
- 4- Retirer la Pigtail et introduire le dispositif AMPLATZER
- 5- Déploiement du dispositif en 4 étapes (Figure 47 : Déploiement du dispositif AMPLATZER) :

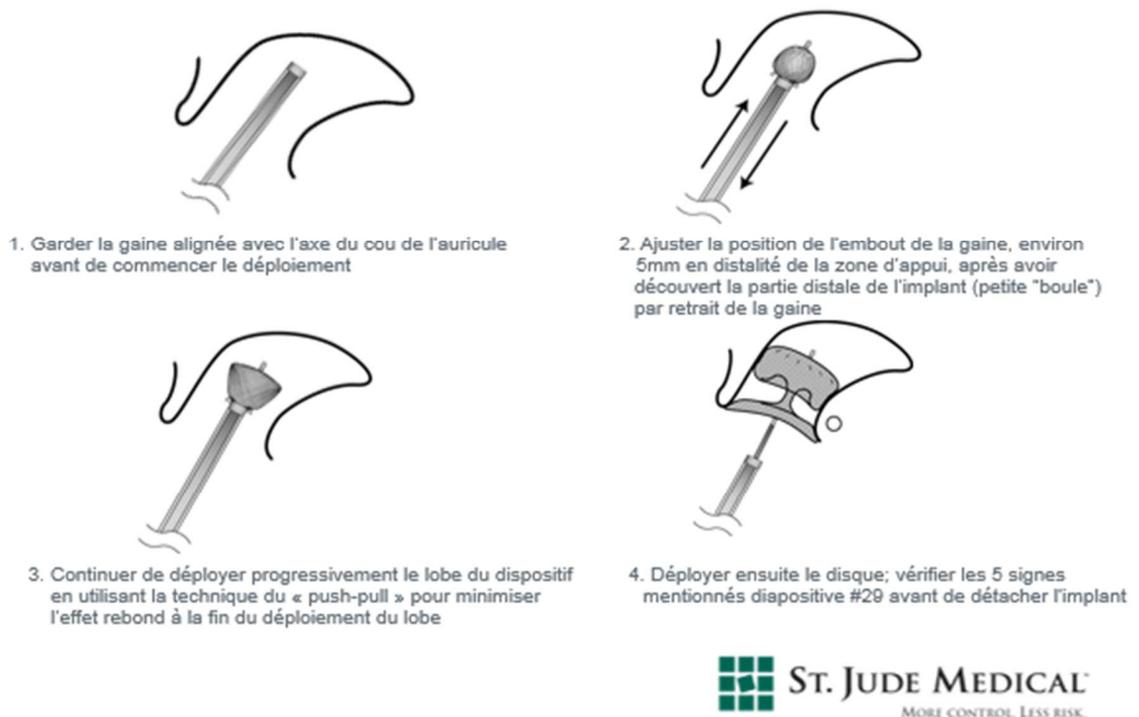


Figure 47 : Déploiement du dispositif AMPLATZER

A la différence du dispositif Watchman qui est libéré en une fois, le dispositif AMPLATZER doit se positionner en trois temps (formation d'une petite boule, déploiement du lobe puis du disque).

- 6- Vérification des 5 signes de succès de l'implantation (Figure 48 : Positionnement adéquat du dispositif AMPLATZER dans l'AAG) :
 - Le lobe de l'implant doit avoir une forme de pneu (**taille adaptée**)
 - La séparation entre le lobe et le disque doit être bien visible (**lobe engagé dans la paroi**)
 - Le disque doit être concave (**étanchéité de l'ostium de l'auricule**)

- L'axe du lobe doit être aligné avec l'axe du cou de l'auricule (**zone d'appui adaptée**)
- Le lobe doit être distal par rapport à l'artère circonflexe (**lobe à l'intérieur de l'auricule**)

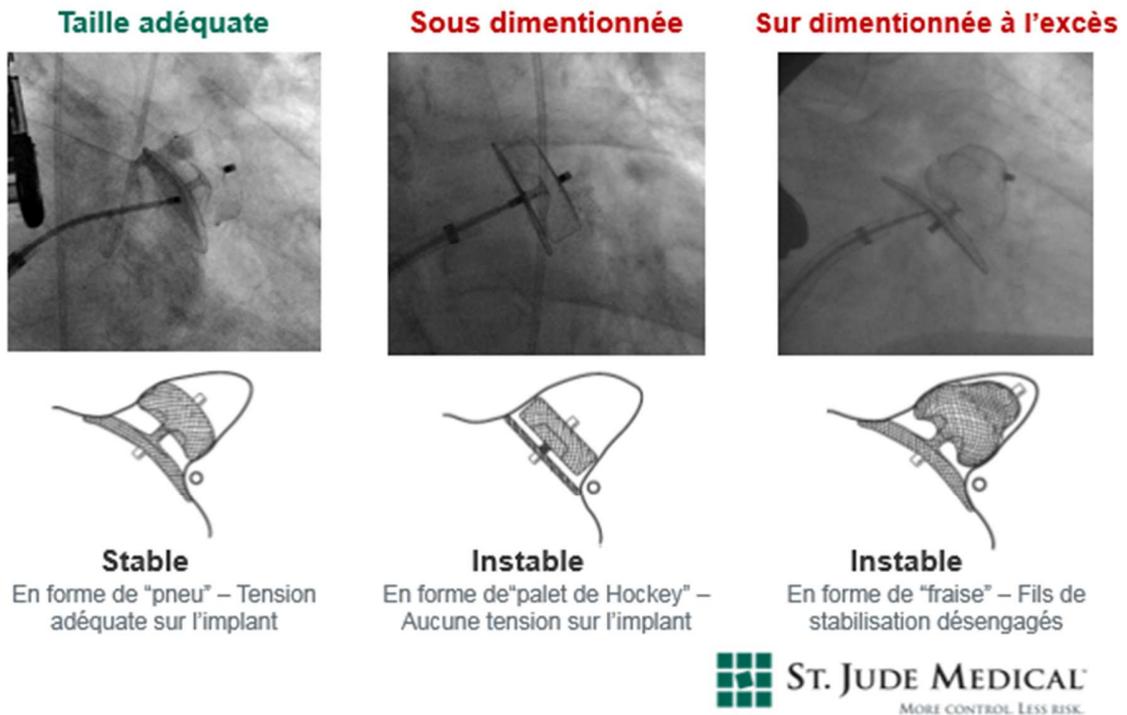


Figure 48 : Positionnement adéquat du dispositif AMPLATZER dans l'AAG

- 7- Avant de larguer le dispositif, le disque doit être bien positionné dans l'oreillette gauche, en exerçant une légère tension sur le câble pour obtenir l'effet "ventouse" et l'étanchéité de la structure.

Trois complications majeures peuvent être observées mais les causes sont identifiées et doivent permettre aux opérateurs de les éviter en respectant des mesures de prévention.

La première complication possible est une migration du dispositif qui peut faire suite à 4 évènements (Figure 49 : Mauvais positionnement de la prothèse et risque de migration) :

- Une partie du lobe de l'implant a été mal positionnée et dépasse de l'AAG
- Les fils de stabilisation ne sont pas engagés dans la paroi de l'AAG
- L'implant a été poussé trop profondément dans l'AAG
- Le Tug test a été trop vigoureux en fin d'intervention et a modifié l'espace entre le lobe et le disque.

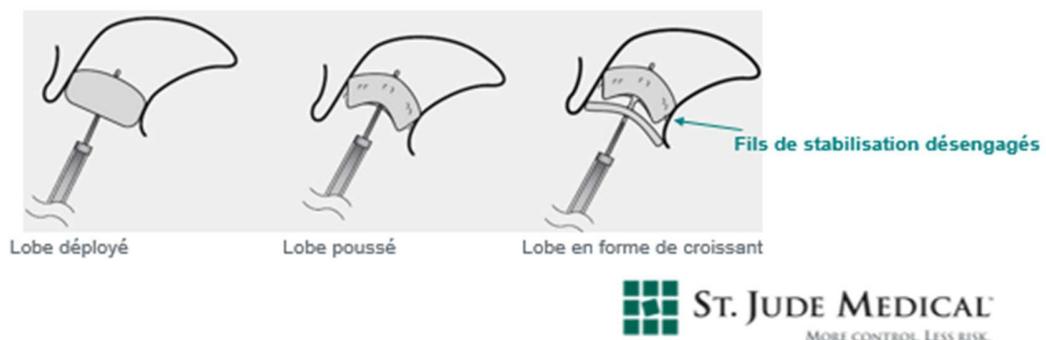


Figure 49 : Mauvais positionnement de la prothèse et risque de migration

La deuxième complication possible est la formation d'un thrombus sur le disque pendant la période d'endothélisation du dispositif. Un thrombus peut se former si un "cul-de-sac" a été observé entre la berge de la veine pulmonaire et le disque de l'implant, favorisant la stagnation du sang à la surface du disque (Figure 50 : Mauvais positionnement du disque et risque de thrombus).

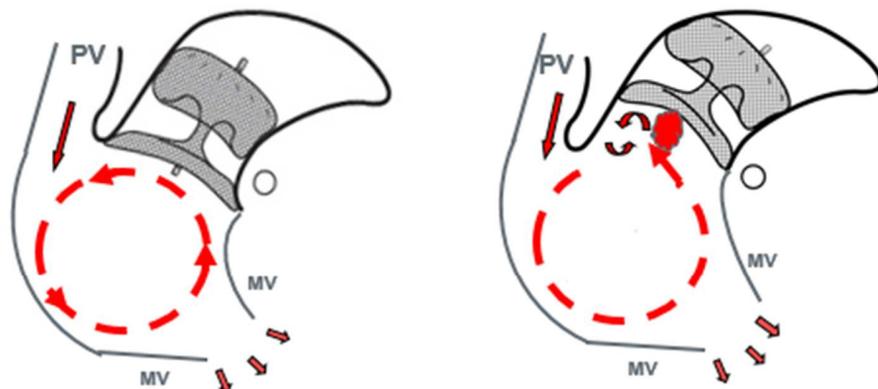


Figure 50 : Mauvais positionnement du disque et risque de thrombus

La dernière complication possible est l'épanchement péricardique qui peut être évité par l'introduction du cathéter Pigtail et du guidage fluoroscopique.

II.3.5.3.3 Etudes cliniques

Contrairement au dispositif Watchman, l'efficacité et la sécurité du dispositif AMPLATZER n'ont pas été démontrées au cours d'études cliniques randomisées. Plusieurs études observationnelles et registres ont été conduits afin de démontrer la sécurité et l'efficacité de la technique mais sans comparaison à un traitement ACO. D'autres études ont comparé la sécurité et l'efficacité du dispositif AMPLATZER au dispositif Watchman.

o Etudes observationnelles

Quatre études observationnelles ont été conduites afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif AMPLATZER (ACP) chez les patients atteints de FANV avec une contre-indication absolue aux ACO :

Le registre prospectif URENA conduit dans 7 centres Canadiens, incluant 52 patients ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de l'AAG par le dispositif AMPLATZER Cardiac plug. Les

patients inclus présentait une contre-indication formelle aux ACO, un risque thromboembolique élevé (score CHA₂DS₂_vasc moyen = 5) et un risque hémorragique élevé (Score HAS_BLED moyen = 4).¹¹⁹

Le registre prospectif KEFER incluant 90 patients ayant bénéficié d'une fermeture de l'AAG par le dispositif AMPLATZER (ACP) dans 7 centres Belges entre Juin 2009 et Septembre 2012. Les patients inclus présentait un haut risque d'AVC avec un score CHA₂DS₂_vasc moyen = 4,4 ± 1,8 et un risque hémorragique élevé avec un score HAS_BLED moyen de 3,3 ± 1,3.¹²⁰

Le registre rétrospectif SANTORO conduit dans 2 centres Italiens entre Janvier 2009 et Décembre 2012 incluant 134 patients ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de l'AAG par le dispositif AMPLATZER Cardiac plug. Les patients inclus présentait un haut risque d'AVC avec un score CHA₂DS₂_vasc entre 3 et 5 et un risque hémorragique élevé avec un score HAS_BLED entre 2 et 3,75. C'est l'étude dans laquelle la période de suivi était la plus importante avec une durée de 4 ans.¹²¹

Le registre prospectif multicentrique TZIKAS ayant inclus 1047 patients entre Décembre 2008 et Novembre 2013. Les patients inclus présentait un haut risque d'AVC avec un score CHA₂DS₂_vasc moyen = 4,5 ± 1,6 et un risque hémorragique élevé avec un score HAS_BLED moyen de 3,1 ± 1,2.¹²²

Ces quatre registres ont montré la faisabilité, la sécurité et l'efficacité d'une fermeture percutanée de l'AAG par le dispositif AMPLATZER (ACP) avec un taux de succès d'implantation supérieur à 95% et un taux d'évènements indésirables inférieur à 10 % (Tableau 15 : Résultats des études observationnelles évaluant la sécurité et l'efficacité du dispositif AMPLATZER (ACP)). Les EI majoritaires étaient des AVC et des évènements hémorragiques. Seulement 2 cas de migration et de thrombose du dispositif ont été observés sur l'ensemble de ces 4 registres. Nous constatons qu'en moyenne, seulement 3% des patients n'ont pas pu arrêter leur traitement ACO en post-intervention et le principal traitement anti thrombotique instauré est une monothérapie AAP par aspirine.

La principale limite de ces registres est qu'ils n'ont pas comparé les résultats obtenus à une ACO.

Etudes		URENA	KEFER	SANTORO	TZIKAS	
Succès Implantation		98,1 %	99 %	95,5 %	97,3 %	
EI post-opératoire	Total	7,6 %	10,4 %	6,9 %	6,5 %	
	Majeur	5,8 %	4,4 %	2,3 %	4,97 %	
	Mineur	2 %	6 %	4,6 %	1,53 %	
Suivi	EI	Total	7,6 %	4,4 %	17,9 %	4,4 %
		AVC	1	2	2	0
		AIT	1	0	3	0
		Tamponnade	0	1	0	0
		Thrombus	2	0	0	28
		IDM	0	1	2	0
		Hémorragies	1	0	7	0
		Embole dispositif	0	2	0	0
	Décès	CV	1	0	2	-
		Non CV	3	0	6	-
	Traitement	Aspirine	61,5 %	88 %	75,7 %	64 %
		Plavix	11,5 %	2,6 %	14 %	5,2 %
		Plavix + Aspirine	17,3 %	2,6 %	2,3 %	18,9 %
		ACO	0	6,8 %	1,5 %	4,1 %
		Aucun	9,6 %	0	10,9 %	0
		Inconnu	0	0	0	1,9 %

Tableau 15 : Résultats des études observationnelles évaluant la sécurité et l'efficacité du dispositif AMPLATZER (ACP)

- Etudes comparatives AMPLATZER/WATCHMAN

Deux études observationnelles, prospectives et monocentriques ont comparé les dispositifs WATCHMAN et AMPLATZER en termes de données procédurales et du devenir des patients atteints de FANV à haut risque thromboembolique ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de l'AAG. Ces études n'ont pas montré de différences significatives entre les deux dispositifs (Tableau 16 : Résultats des études comparant les dispositifs WATCHMAN et AMPLATZER) bien que le taux de succès d'implantation soit supérieur avec le dispositif Amplatzer, atteignant les 100 %. Peu de complications ont été répertoriées en post-intervention après 6 mois de bi-thérapie AAP suivis d'une monothérapie par Aspirine. La tendance observée en terme d'EI est qu'une migration de la prothèse semble plus fréquente avec le dispositif Amplatzer, et la formation de thrombus sur le dispositif plus fréquente avec le dispositif Watchman, sans que la différence ne soit significative entre les deux prothèses.

Un EC randomisé de non infériorité du dispositif Amplatzer par rapport au dispositif Watchman a débuté aux Etats unis depuis août 2016.¹²³

Etudes		CHUN ¹²⁴			FASTNER ¹²⁵		
Groupe		Watchman	Amplatzer	P value	Watchman	Amplatzer	P value
CHA ₂ DS ₂ _vasc		4,1 ± 1,5	4,5 ± 1,8	0,26	4 (3-5)	5 (3-5)	0,292
HAS_BLED		3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,1	0,77	4 (3-5)	4 (3-4)	0,538
Succès procédure		95 %	100%	0,49	95,5 %	100 %	0,403
Complications	Majeur	5 %	5 %	1	13,6 %	0	0,136
	Mineur	6,8 %	10 %	0,17	-	-	-
	Hémorragies	-	-	-	36,4 %	60 %	0,157
	Thrombus	7,9 %	2,5 %	0,35	-	-	-
	Migration	0	1 %	1	-	-	-
Traitement anti thrombotique de base	AVK	10 %	25 %	0,57	13,6 %	20 %	0,606
	AOD	7,5 %	12,5 %	0,55	40,9 %	20 %	0,440
	Aspirine	52,5 %	52,5 %	1	-	-	-
	Aspirine + Plavix	20 %	7,5 %	0,1	-	-	-
	Aspirine + HBPM	10 %	2,5 %	0,17	-	-	-
	Aucun	-	-	-	45,5 %	60 %	0,385

Tableau 16 : Résultats des études comparant les dispositifs WATCHMAN et AMPLATZER

II.3.5.4 Dispositif Lariat

Le dispositif Lariat est un système utilisé aux Etats-unis, pour suturer de façon non chirurgicale l'auricule gauche. Il a été commercialisé pour faciliter les sutures des tissus mous, mais n'a pas été approuvé par la FDA dans la fermeture percutanée de l'AAG pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA.¹⁴⁰ Dans cette indication, les médecins utilisent le dispositif LARIAT (C) avec deux autres dispositifs, le cathéter d'occlusion à ballonnet Endocath (B) et deux cathéters magnétiques (A) (Figure 51 : Fermeture percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif de suture LARIAT). La FDA a mis en garde contre l'utilisation de ce dispositif dans cette indication en raison de l'absence d'essais cliniques randomisés et du risque de complications.

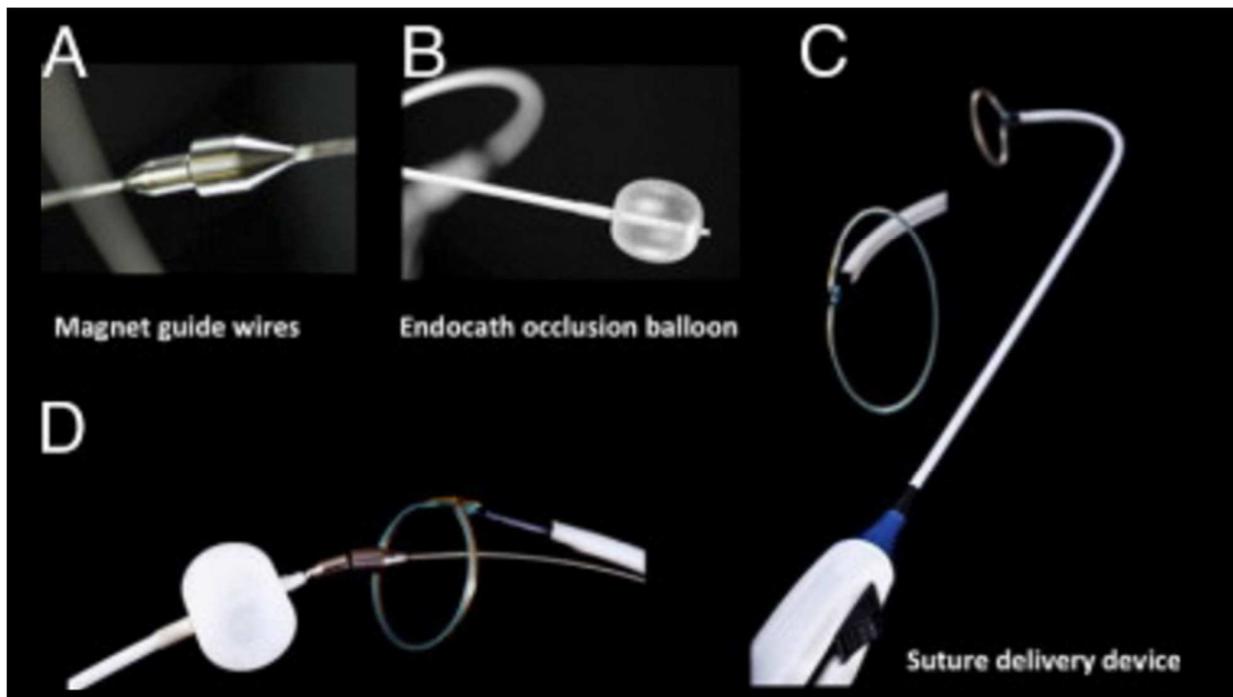
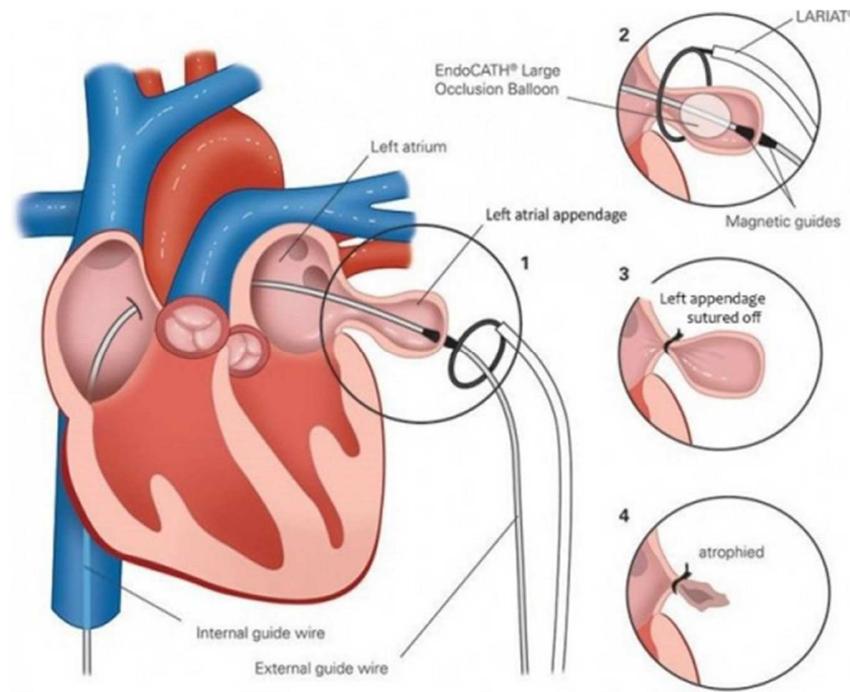


Figure 51 : Fermeture percutanée de l'auricule gauche avec le dispositif de suture LARIAT

Cette technique nécessite deux voies d'abord, un accès veineux fémoral pour introduire un cathéter magnétique à l'intérieur de l'auricule gauche, et un accès péricardique pour introduire le deuxième cathéter magnétique à l'autre extrémité de l'auricule gauche (Figure 52 : Cathéters magnétiques de part et d'autre de l'auricule gauche pour faciliter la suture de l'AAG avec le dispositif

LARIAT.). Le cathéter Endocath est positionné sur le cathéter magnétique introduit par voie fémorale, afin de gonfler le ballonnet dans l'auricule gauche pour le stabiliser. Le lasso du dispositif Lariat est ensuite avancé sur le cathéter magnétique introduit par voie péricardique, puis positionné et resserré autour du cou de l'auricule gauche pour le suturer.¹²⁶

La faisabilité et la sécurité de cette technique ont été évalués chez l'animal avant sa réalisation chez l'homme.¹²⁷ Le premier retour d'expérience de cette technique a été publié par Bartus et ses collaborateurs. Il s'agissait d'une étude observationnelle monocentrique incluant 85 patients ayant bénéficié d'une ligature de l'auricule gauche par le dispositif Lariat entre février 2011 et février 2012.¹²⁸ Les résultats ont montré un succès de la ligature de l'auricule dans 96 % des cas mais un certain nombre de complications précoces et tardives. Trois complications sont survenues pendant la procédure, 2 pendant l'accès péricardique et 1 pendant la ponction transeptale. D'autres complications sont survenues en post-opératoire, deux péricardites sévères, 1 épanchement péricardique, 2 AVC et une mort subite. D'autres études observationnelles ont été publiées par la suite, mais la technique n'a pas été approuvée par la FDA dans cette indication en raison de la complexité de la procédure et du risque de complications.



www.sciencedaily.com/releases/2014/03/140310182547.htm

Figure 52 : Cathéters magnétiques de part et d'autre de l'auricule gauche pour faciliter la suture de l'AAG avec le dispositif LARIAT.

II.3.6 Traitements anti thrombotiques post-implantation

La prise en charge anti thrombotique après une fermeture percutanée de l'AAG a pour objectifs de prévenir la formation de thrombus sur le dispositif et les complications thromboemboliques éventuelles en cas de flux sanguin résiduel autour du dispositif. Le choix du traitement anti thrombotique doit prendre en compte le rapport entre le risque hémorragique et le risque thromboembolique de chaque patient. Jusqu'à présent, les schémas thérapeutiques n'étaient pas homogènes d'une étude à l'autre. Les études cliniques les plus anciennes telles que Pilot (Figure 53 : Traitement anti-thrombotique post implantation de l'étude Pilot) et Protect AF (Figure 54 : Traitement anti thrombotique post-implantation de l'étude Protect AF) préconisaient de poursuivre un traitement anti coagulant les 45 premiers jours suivants l'implantation du dispositif, suivi d'une monothérapie AAP à vie précédée ou non d'une bithérapie AAP. Cependant, ces protocoles ne sont pas applicables dans la vraie vie car les patients éligibles à la procédure ne peuvent pas recevoir d'ACO.

C'est suite aux résultats du registre ASAP qu'il a été mis en évidence que l'instauration d'une bithérapie AAG plaquettaire sans recevoir d'ACO au préalable n'entraînait pas plus d'évènements thromboemboliques (Figure 55 : Traitement post-implantation du registre ASAP).

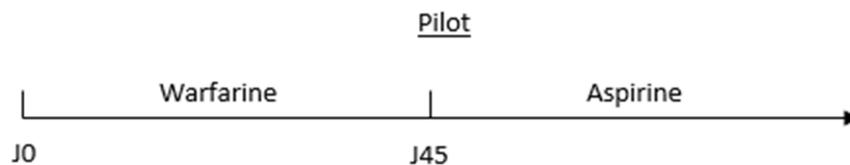


Figure 53 : Traitement anti-thrombotique post implantation de l'étude Pilot

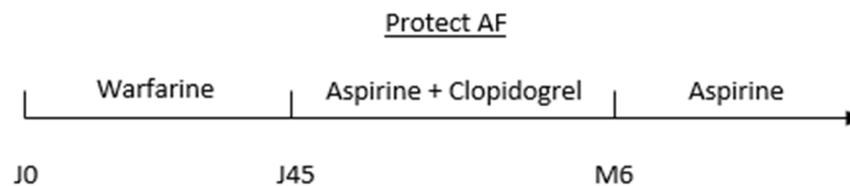


Figure 54 : Traitement anti thrombotique post-implantation de l'étude Protect AF



Figure 55 : Traitement post-implantation du registre ASAP

Une équipe française a récemment démontré dans un registre prospectif qu'une monothérapie AAP après implantation du dispositif Amplatzer Amulet permettait une prévention thromboembolique suffisante.¹²⁹

Le choix du traitement anti thrombotique dépend du risque thromboembolique et du risque hémorragique propre à chaque patient. Un traitement ACO de 6 mois minimum peut s'avérer nécessaire lorsque l'occlusion de l'auricule n'est pas complète et qu'il persiste une fuite résiduelle de plus de 5 mm.¹³³ Aucune étude randomisée n'a comparé ces différentes modalités de prise en

charge anti thrombotique post-implantation. Les pratiques sont propres à chaque établissement et adapté au cas par cas pour un patient donné.

II.3.7 Etudes pharmaco économiques

Nous venons de voir que la fermeture percutanée de l'AAG était une alternative aux ACO pour certains patients. Le coût de cette procédure est très élevé à court terme, mais plusieurs études ont démontré qu'elle devenait plus rentable que la Warfarine et les AOD dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA sur le long terme en réduisant les complications, notamment les EI iatrogènes.

En 2013, une étude Canadienne a comparé la rentabilité d'une fermeture percutanée de l'AAG par rapport à la Warfarine et au Dabigatran.¹³⁰ Cette étude a réalisé une micro-simulation sur 10 000 patients selon un modèle de Markov afin d'évaluer le coût et le devenir des patients avec FANV à haut risque d'AVC. Plusieurs paramètres ont été déterminés, notamment l'espérance de vie, la qualité de vie par année gagnée (indicateur QALY) et le ratio coût-efficacité (ICER). Le coût comprenait le prix des dépenses pharmaceutiques, les jours d'hospitalisation et les frais d'honoraires médicaux.

Cette étude a mis en évidence un taux d'AVC un peu plus élevé pour les patients ayant été traité par une fermeture percutanée de l'AAG, qui est compensé par une réduction du taux de saignements majeurs (Tableau 17 : Complications et coût / efficacité de la fermeture de l'AAG vs Warfarine et Dabigatran). Le coût moyen de la durée de vie estimée est effectivement plus élevé dans le groupe fermeture auricule, mais cette procédure permet d'améliorer la qualité de vie, avec un rapport coût/efficacité supérieur à la Warfarine et au Dabigatran. Le bénéfice d'une fermeture de l'AAG reste sous-évalué car cette analyse s'est basée sur les résultats de l'étude PROTECT AF dans laquelle le taux de complications était supérieur à celui des dernières études publiées.

	Warfarine	Dabigatran	Fermeture AAG
Taux d'AVC majeurs	16,5 %	17,3 %	17,4 %
Saignements majeurs	13 %	9,3 %	8,4 %
Espérance de vie	8,85 ans	8,94 ans	9,01 ans
Qualité de vie (QALY)	4,55	4,64	4,68
Coût moyen de la durée de vie estimée	21 429 \$	25 760 \$	27 003 \$
Rapport coût/efficacité (ICER)	-	48 122 \$ ¹	42 876 \$ ²

⁽¹⁾ ICER = (Coût Dabigatran – Coût Warfarine) / (QALY Dabigatran – QALY Warfarine) ⁽²⁾ ICER = (Coût Fermeture AAG – Coût Warfarine) / (QALY Fermeture AAG – QALY Warfarine)

Tableau 17 : Complications et coût / efficacité de la fermeture de l'AAG vs Warfarine et Dabigatran

Par la suite, une étude allemande a quantifié l'impact budgétaire d'une fermeture percutanée de l'AAG par rapport à la Warfarine et au Dabigatran pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA.¹³¹ Le taux d'évènements indésirables comprenant le taux d'AVC, de saignements, d'embolies systémiques, de complications post-procédure et de décès est issu des résultats de l'étude PROTECT AF pour la fermeture de l'AAG et de l'étude RELY pour le Dabigatran. Le taux de complications est plus bas dans le groupe Fermeture de l'AAG que dans le groupe Warfarine, avec une diminution du taux d'AVC hémorragique, de saignements majeurs et de mortalité globale (Tableau 18 : Taux de complications en fonction des traitements). En effet, en analysant le coût cumulé par patients sur le long terme, on observe qu'il devient inférieur au Dabigatran à partir de la 7ème année post-intervention. A 10 ans post-intervention, le coût cumulé reste supérieur à la Warfarine avec un bénéfice pour le patient en termes de réduction des complications et de la mortalité (Figure 56 : Coût cumulé par patient en fonction du temps après initiation de différents traitements de prévention des AVC chez les patients atteints de FA).

	Warfarine	Dabigatran	Fermeture AAG
AVC ischémique	11,1 %	7,8 %	12,1 %
AVC hémorragique	9,5 %	0,9 %	2,6 %
Saignements	28,6 %	26,5 %	12 %
Mortalité	38,6 %	30,3 %	28,5 %

Tableau 18 : Taux de complications en fonction des traitements

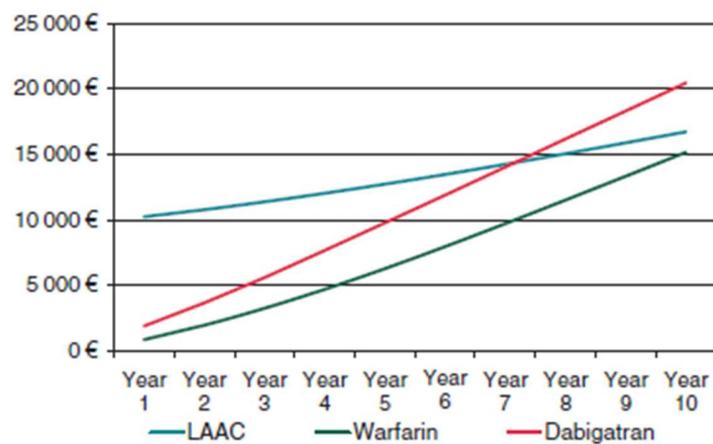


Figure 56 : Coût cumulé par patient en fonction du temps après initiation de différents traitements de prévention des AVC chez les patients atteints de FA

Cette tendance de rentabilisation du coût de prise en charge d'un patient atteint de FA après plusieurs années de fermeture de l'auricule gauche a été confirmée par l'étude REDDY (Figure 57 : Coût cumulatif et temps de rentabilité suite à l'initiation d'un traitement de prévention des AVC chez les patients atteints de FA.)¹³²

En effet, la première année, le coût global de prise en charge des patients ayant bénéficié d'une fermeture de l'AAG est supérieur à la Warfarine et au Dabigatran. Cette technique devient plus rentable que le Dabigatran au bout de 5 ans, et plus rentable que la Warfarine au bout de 10 ans. Outre le gain économique sur le long terme, une fermeture percutanée de l'auricule gauche permet

de gagner 0,506 années de vie et 0,638 QALY par rapport à la warfarine, et 0,298 années de vie et 0,349 QALY par rapport au Dabigatran.

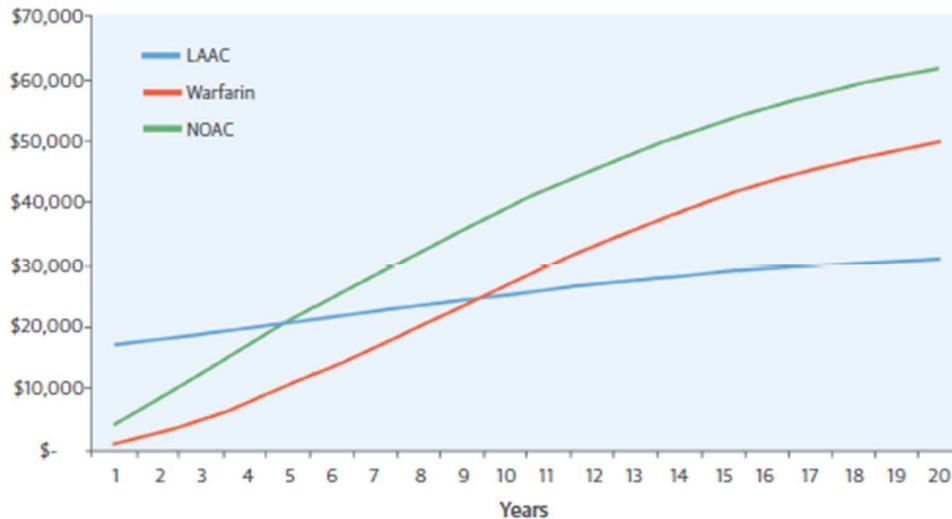


Figure 57 : Coût cumulatif et temps de rentabilité suite à l'initiation d'un traitement de prévention des AVC chez les patients atteints de FA.

En résumé, une procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche commence à devenir plus rentable qu'un traitement ACO au bout de 5 ans d'intervention dans la prévention des évènements thromboemboliques des patients atteints de FA. Elle présente un meilleur rapport coût/efficacité que les ACO avec un gain supplémentaire d'année de vie et une amélioration de la qualité de vie grâce à la diminution des EI iatrogènes relatifs aux ACO.

3^{ème} PARTIE : Etat des lieux de l'utilisation des dispositifs de Fermeture de l'Auricule Gauche à l'Hôpital de la Timone (AP-HM)

I. Présentation et objectifs de l'étude

Dans le cadre de l'inscription récente des dispositifs de fermeture percutanée de l'auricule gauche sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables en sus de la T2A, nous avons fait un état des lieux de leur utilisation à l'hôpital de la Timone depuis leur référencement à l'AP-HM en 2013. Notre étude s'est portée sur 91 patients ayant bénéficié d'une implantation d'un dispositif de fermeture de l'auricule gauche :

- 71 patients ayant bénéficié d'une implantation par la prothèse Watchman du laboratoire BOSTON SCIENTIFIC.
- 20 patients ayant bénéficié d'une implantation par la prothèse Amplatzer du laboratoire SAINT JUDE MEDICAL.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer si les modalités de prescription et d'utilisation répondent aux exigences de l'arrêté du 16 juin 2016 portant inscription des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables. Nous allons également évaluer le profil de réussite et de sécurité de la procédure ainsi que le type et la durée du traitement anti thrombotique mis en place après l'intervention, puis nous comparerons ces données à celles des études cliniques pilotes. Nous finirons par une approche économique en évaluant la durée et les coûts moyens des séjours d'hospitalisation, puis nous rédigerons une ordonnance spécifique afin de promouvoir le bon usage de ces dispositifs onéreux.

II. Matériel et méthode

Dans un premier temps, nous avons rédigé un questionnaire médecin pour évaluer si les pratiques, notamment en termes de composition des équipes, de sélection des patients, de bilan pré-opératoire et de suivi post-opératoire, répondent aux exigences du remboursement fixées par l'arrêté du 16 juin 2016.

Dans un deuxième temps, nous avons répertorié tous les patients ayant bénéficié d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche depuis le référencement de ces dispositifs en 2013 grâce à la traçabilité de leur dispensation dans le logiciel PHARMA.

Ensuite, nous nous sommes rapprochés des médecins réalisant les procédures de fermeture de l'auricule gauche à l'Hôpital de la Timone, le Professeur Jean-Louis Bonnet du service de cardiologie interventionnelle et les professeurs Jean-Claude Deharo et Frédéric Franceschi du service d'électrophysiologie, pour obtenir les données cliniques des 91 patients implantés. Nous nous sommes intéressés aux comorbidités prises en compte dans le calcul des scores CHA₂DS₂_vasc et HAS_BLED (âge, sexe, Insuffisance cardiaque, Hypertension artérielle, antécédents d'AVC emboliques et de maladies vasculaires, Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique, antécédents de saignements et d'AVC hémorragiques, la prise de traitement à risque de saignements). Nous avons ensuite recherché les indications pour chaque patient implanté, qui reposent sur la valeur du score CHA₂DS₂_vasc et l'identification de la cause de contre-indication aux anticoagulants oraux. Nous avons également répertorié les données de succès et de complications post-procédure pour en évaluer l'efficacité et la sécurité, ainsi que le traitement anti thrombotique de base avant la procédure, que nous avons comparé au traitement mis en place après la procédure (à 45 jours et à 6 mois post-intervention).

III. Etat des lieux des pratiques

Les dispositifs de fermeture de l'auricule gauche Amplatzer et Watchman sont référencés à l'AP-HM depuis 2013 et utilisés respectivement par les services d'électrophysiologie et de Cardiologie interventionnelle sur le site Timone. Initialement, la demande de référencement du dispositif Watchman a été soumise auprès du COSEPS (Comité de Sécurisation des Produits de Santé) par le chef de service de cardiologie interventionnelle pour prévenir la survenue de complications thromboemboliques chez les patients présentant une FA et non ou mal anti-coagulés en raison d'une contre-indication aux ACO. La demande de référencement du dispositif Amplatzer a été initié par le service de cardiologie de l'hôpital Nord, en concertation avec le service d'électrophysiologie de la Timone. Le référencement a été accepté pour 20 procédures par an en raison de l'innovation de la technique permettant de prendre en charge de nouveaux patients, et de l'absence de produit comparable au niveau de l'AP-HM. Le nombre de procédures a été limité en raison du prix de ces dispositifs non remboursés sur la liste en sus de la T2A entraînant un surcoût de 4850 à 6120 euros par procédure.

Le choix du service de cardiologie interventionnelle s'est tourné vers le dispositif Watchman car la preuve scientifique était démontrée au moment du référencement en 2013 par l'étude clinique randomisée PROTECT AF. De plus, l'opérateur était convaincu par le projet de formation sur plusieurs mois pour apprendre le système et l'anatomie de l'auricule, les indications, la physiopathologie des AVC TE et l'implantation du dispositif. Actuellement, l'opérateur est très satisfait du dispositif Watchman car très peu d'échecs ont été observés et le résultat est prédictif. Il nous a fait part de quelques inconvénients telles que la difficulté de la recapture qui peut être anticipée avec l'aide du scanner, et la limitation des implantations dans les auricules plus profonds qui sont en général moins emboligènes. Des évolutions de la technique sont attendues avec un projet de recherche du laboratoire Boston Scientific pour améliorer les crochets de fixation du dispositif Watchman afin de les rendre moins durs et plus ronds pour enlever de la force de maintien qui peut nuire au bon déploiement du dispositif.

Le choix du service de rythmologie s'est tourné vers le dispositif Amplatzer pour la qualité de la formation proposée au sein du centre de formation Saint Jude avec un apprentissage progressif et un encadrement optimal. Les opérateurs n'ont rien à reprocher au dispositif mais sont limités par

la logistique de l'intervention, notamment par la difficulté d'obtenir un créneau avec un anesthésiste et un échographiste qualifiés en salle d'intervention.

L'arrêté du 16 juin 2016 portant inscription de ces dispositifs sur la liste des produits et prestations remboursables impose des contraintes de prescription et d'utilisation pour assurer la sécurité de l'intervention (annexe 2).

Nous avons rédigé un questionnaire (annexe 4) reprenant les points importants de cet arrêté pour vérifier si les pratiques des médecins de notre centre répondent aux exigences réglementaires.

L'environnement technique de l'hôpital de la Timone est adapté à la réalisation de cette intervention car il est autorisé à proposer des activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1, 2 ou 3. Les techniques d'échographie trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables pour guider l'implantation du dispositif dans la salle d'intervention ainsi que la technique de dosage de l'ACT (activated coagulation time) sont disponibles au sein de l'établissement. Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque sont regroupés sur le même site, au sein du Bâtiment Médico Technique (BMT) Timone 2, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

La composition des équipes dans la salle d'intervention est respectée et comprend pour chaque procédure : 2 opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels), 1 cardiologue échographiste, 1 anesthésiste-réanimateur et 2 infirmières.

Quatre opérateurs sont formés à la réalisation de cette procédure dans notre établissement (2 en service d'électrophysiologie et 2 en service de cardiologie interventionnelle). Ils ont tous bénéficié d'une formation spécifique incluant une formation théorique (formation à la ponction trans-septale et à l'implantation de la prothèse), une formation sur simulateur et une formation pratique par compagnonnage.

Les patients sont adressés principalement par le cardiologue de ville pour les opérateurs du service d'électrophysiologie, et par des gastro-entérologues, gériatres et neurologues pour les opérateurs du service de cardiologie interventionnelle. On aurait pu penser que la majorité des patients éligibles à une fermeture percutanée de l'auricule gauche était suivie par les opérateurs dans le cadre de leur FA, mais seulement deux patients étaient connus des opérateurs. La sélection des patients ne fait pas l'objet de RCP formalisée en raison du manque d'effectif, mais l'avis de

plusieurs spécialistes différents est présent la plupart du temps dans les dossiers médicaux (courrier ou contact téléphonique).

Les opérateurs effectuent un bilan pré-opératoire approfondi, composé d'une ETO et d'un scanner pour les opérateurs du service d'électrophysiologie, et d'un scanner seul pour les opérateurs du service de cardiologie interventionnelle, 48h avant l'intervention. Pour les patients insuffisants rénaux les opérateurs ont recours au scanner non injecté.

Le volume d'activité est plus important dans le service de cardiologie interventionnelle qui pense pouvoir atteindre l'objectif de 50 interventions par an. En revanche le service d'électrophysiologie doute pouvoir atteindre le minimum de 20 implantations par an.

Le contrôle pré-sortie avec ETT est réalisé par les médecins de garde le soir même de l'intervention, avant la sortie du patient, afin d'exclure un épanchement péricardique ou une migration de la prothèse.

Le suivi des patients comprend une ETO et un scanner dans les 3 à 6 mois post-intervention. Le service de cardiologie interventionnelle réalise l'ETO à environ 45 jours post-intervention, et le scanner à 6 mois car à 3 mois c'est un peu trop précoce pour contrôler la perméabilité résiduelle du flux sanguin dans l'auricule gauche. Les résultats du scanner sont à interpréter avec précaution car dans 50% des cas les auricules apparaissent perméables sans entraîner de complications sur le long terme. Le traitement antiagrégant plaquettaire post-intervention est adapté au cas par cas en fonction des comorbidités de chaque patient et sera discuté dans la deuxième partie de ce travail.

En résumé, nos pratiques répondent en grande partie aux conditions du remboursement, même si nous devons nous améliorer quant à la sélection des patients qui doit faire l'objet de RCP formalisées. Nous devons également mettre en place l'envoi exhaustif des données des patients implantés au sein du registre FLAAC 2 coordonné par le CIC Henri Mondor, comme le stipule l'arrêté du 12 Mai 2016 limitant la pratique de l'acte de fermeture de l'AAG par voie transcutanée à certains établissements de santé (Annexe 4). L'envoi exhaustif de ces données a pour objectif de documenter l'efficacité, la sécurité de la procédure ainsi que le type et la durée de traitement anti thrombotique dans la vie réelle en France.

IV. Présentation des caractéristiques patients

IV.1 Cohorte

Nous avons recueilli les données cliniques de tous les patients implantés par un dispositif de fermeture d'auricule gauche sur une période de 4 ans, depuis le référencement de ces dispositifs à l'AP-HM en 2013 jusqu'en Mars 2017. Notre cohorte comprend ainsi 71 patients implantés par le dispositif Watchman et 20 patients implantés par le dispositif Amplatzer, soit 91 patients au total. Parmi ces patients, 76 ont été implantés avant le remboursement de ces dispositifs sur une période de 3 ans (environ 2 patients par mois) et 15 patients ont été implantés en 8 mois depuis leur inscription sur la liste LPPR (environ 2 patients par mois également).

IV.2 Type de FA

Notre cohorte est composée de 48% de patients présentant une FA paroxystique, 51% de patients présentant une FA permanente ou persistante, et un patient pour lequel le type de FA n'a pas été identifié (Figure 58 : Type de FA des patients de notre cohorte comparé à ceux de l'étude Protect AF.). Nous pouvons constater que le nombre de FA permanente est plus élevé que le nombre de FA paroxystique, dans notre cohorte et dans l'étude PROTECT AF.

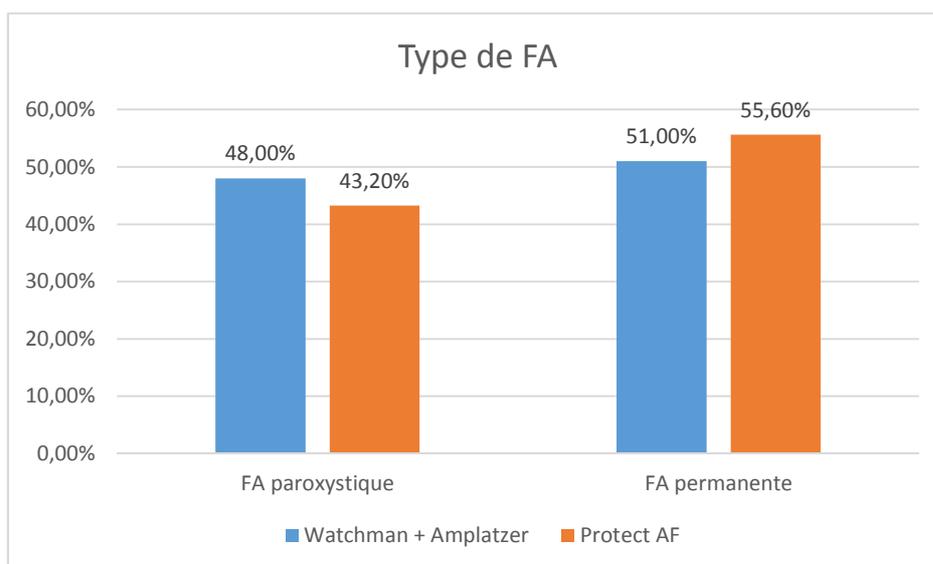


Figure 58 : Type de FA des patients de notre cohorte comparé à ceux de l'étude Protect AF.

IV.3 Age

L'âge moyen des patients ayant bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche entre octobre 2013 et Mars 2017 à l'hôpital de la Timone était de 77,1 ans \pm 7,7 ans (51 à 94 ans) (Figure 59 : Age moyen de notre cohorte et pourcentage de patients de plus de 75 ans comparé à l'étude PROTECT AF et au registre EWOLUTION.). Ces données rejoignent celles de l'étude clinique Protect AF et du registre Ewolution ainsi que les données épidémiologiques car le risque de FA et d'évènements thromboemboliques augmentant avec l'âge, les patients âgés sont plus éligibles à une fermeture de l'auricule gauche. En effet, le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans était de 68% dans notre cohorte et deux points sont attribués à cette tranche d'âge dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc qui intervient dans la décision thérapeutique de poser l'indication d'une fermeture de l'auricule gauche. Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans était plus faible dans l'étude clinique Protect AF (41%) et le registre Ewolution (51%).

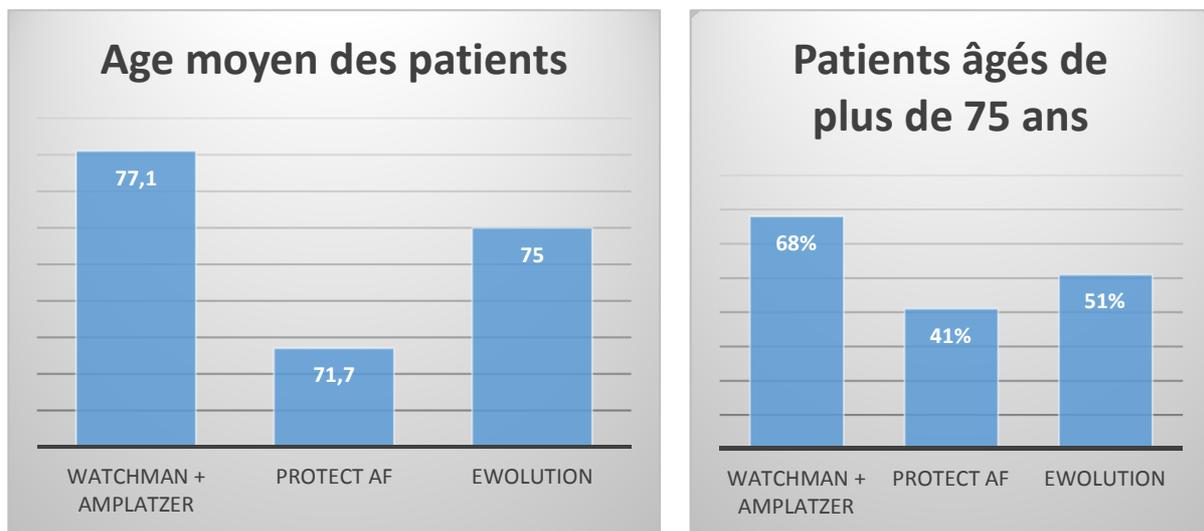


Figure 59 : Age moyen de notre cohorte et pourcentage de patients de plus de 75 ans comparé à l'étude PROTECT AF et au registre EWOLUTION.

IV.4 Sexe

La proportion de femmes ayant bénéficié d'une fermeture de l'auricule gauche est plus faible que les hommes (31% *versus* 70% dans notre cohorte) ce qui est comparable aux résultats de l'étude PROTECT AF et du registre EWOLUTION (Figure 60 : Répartition par sexe selon notre cohorte et les études cliniques). Cette différence de sex-ratio est discutable car d'après les études cliniques, les femmes atteintes de FA seraient plus à risque de développer un AVC que les hommes donc elles devraient être plus éligibles à une fermeture de l'auricule gauche. D'après le retour d'expérience du principal opérateur de notre centre, les femmes âgées ont un Indice de Masse Corporelle plus faible que les hommes et présenteraient des morphologies d'auricule gauche plus complexes, ce qui rendrait l'intervention plus difficile et peut expliquer la plus faible proportion de femmes bénéficiant de cette procédure.

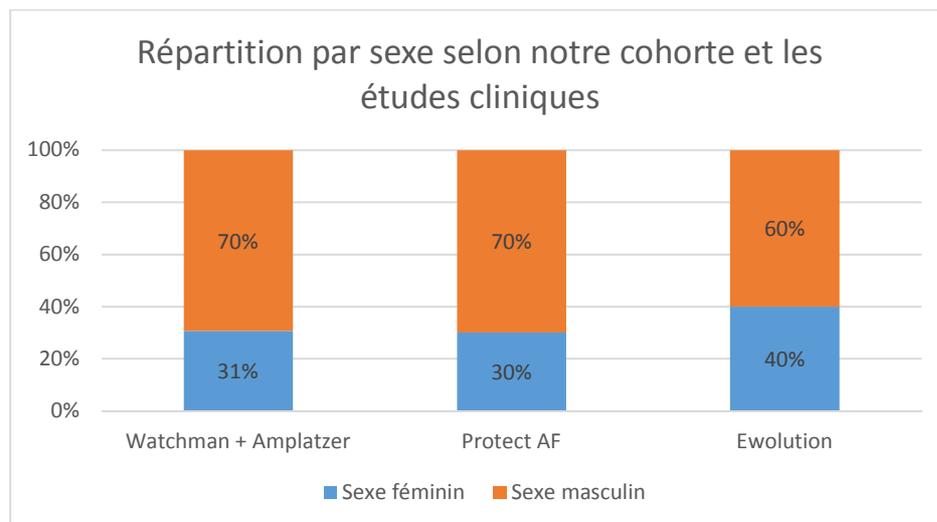


Figure 60 : Répartition par sexe selon notre cohorte et les études cliniques

IV.5 Facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, IC, maladies vasculaires)

Nous avons cherché dans les dossiers médicaux des patients implantés la présence ou non de chaque facteur de risque intervenant dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc (HTA, diabète, IC, maladies vasculaires).

Nous avons considéré que les patients présentaient de l'insuffisance cardiaque lorsque c'était clairement noté dans le dossier médical, ou bien si l'on avait la notion d'une classification NYHA ≥ 2 ou de la présence d'œdème périphérique. Environ 40% des patients avaient une insuffisance cardiaque dans notre cohorte, comparé à 27% dans PROTECT AF et 30% dans le registre EWOLUTION (Figure 61 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc).

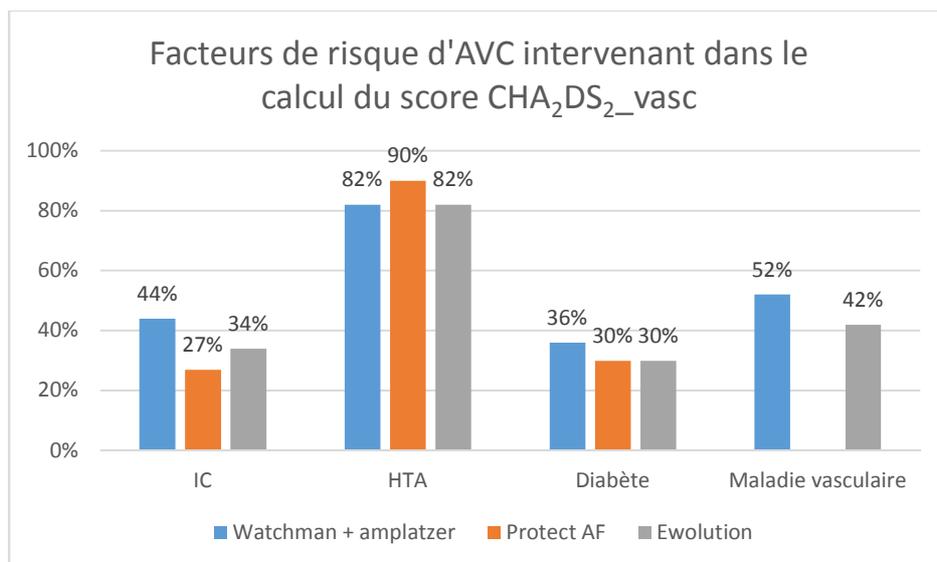


Figure 61 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc

L'ensemble des patients présentaient plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, principalement de l'HTA (environ 80%) et du diabète (environ 30%), que ce soit dans notre cohorte ou dans l'étude PROTECT AF et le registre EWOLUTION.

Dans notre cohorte, 52% des patients avaient une maladie vasculaire (Figure 61 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc). La présence de maladie vasculaire est prise en compte dans le calcul du score CHA₂DS₂_vasc mais ne l'était pas dans le score CHADS₂ qui était le score de référence lorsque l'étude PROTECT AF a été publiée. Nous avons donc comparé nos résultats à ceux du registre Ewolution dont le pourcentage de patients atteints de maladie vasculaire est un peu plus faible que dans notre cohorte.

Les principales maladies vasculaires identifiées dans notre cohorte étaient des artériopathies périphériques, des antécédents d'IDM et des angioplasties par pose de stents (Figure 62 : Répartition des maladies vasculaires identifiées).

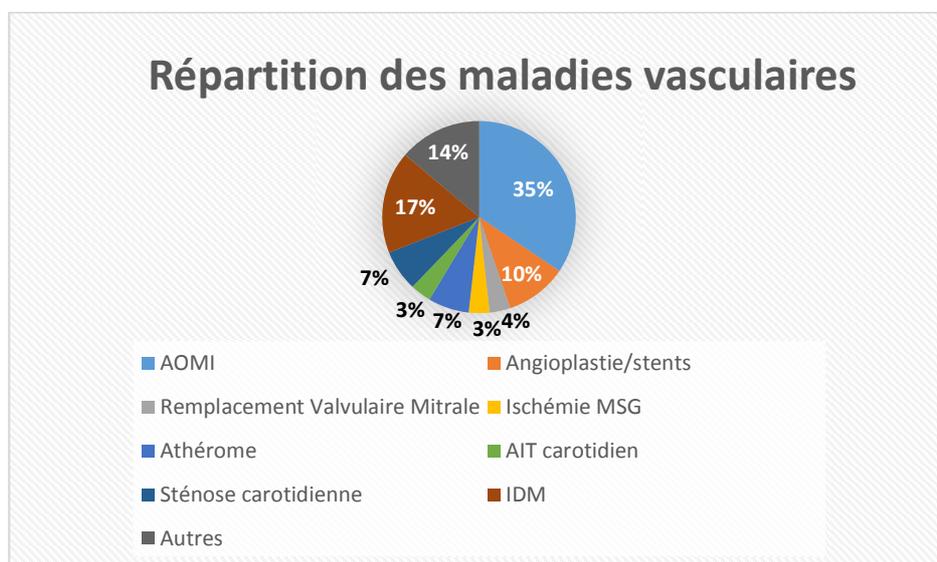


Figure 62 : Répartition des maladies vasculaires identifiées

IV.6 Antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique

Plus de la moitié des patients de notre cohorte avait un antécédent d'AVC toutes causes confondues (59%), qu'il soit d'origine ischémique (26%), hémorragique (19%), ou à la fois ischémique et hémorragique (14%) (Figure 63 : Taux d'AVC des patients de notre cohorte et des études comparatives). Dans l'étude Protect AF, seul le taux d'AVC ischémique ou d'AIT était renseigné et nous n'avons pas le taux d'AVC hémorragique.

Nous constatons qu'il y a trois fois plus de patients avec un antécédent d'AVC dans notre cohorte (59%) par rapport à l'étude Protect AF (18%). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que des patients à faible risque thromboembolique, donc à moindre risque d'AVC (score CHADS₂ ≥ 1) pouvaient être inclus dans l'étude Protect AF alors que dans la vraie vie, cette procédure est réservée aux patients à haut risque thromboembolique.

Le taux d'AVC ischémique dans notre cohorte (26%) semble inférieur à celui du registre Ewolution (30%), mais il faut ajouter à ce chiffre 14% de patients ayant un antécédent d'AVC ischémique devenu secondairement hémorragique dans notre cohorte. Le taux d'AVC total dans notre cohorte est donc 1,3 fois plus élevé que dans le registre Ewolution. Nos résultats sont plus proches de ce registre qui inclut des patients à haut risque thromboembolique que de l'étude Protect AF.

Le taux d'AVC hémorragique est plus faible dans le registre Ewolution car les patients inclus dans ce registre ne présentaient pas tous une contre-indication aux ACO et avaient un risque hémorragique plus faible (HAS_BLED moyen = 2,3) que dans notre cohorte (HAS_BLED = 4,4).

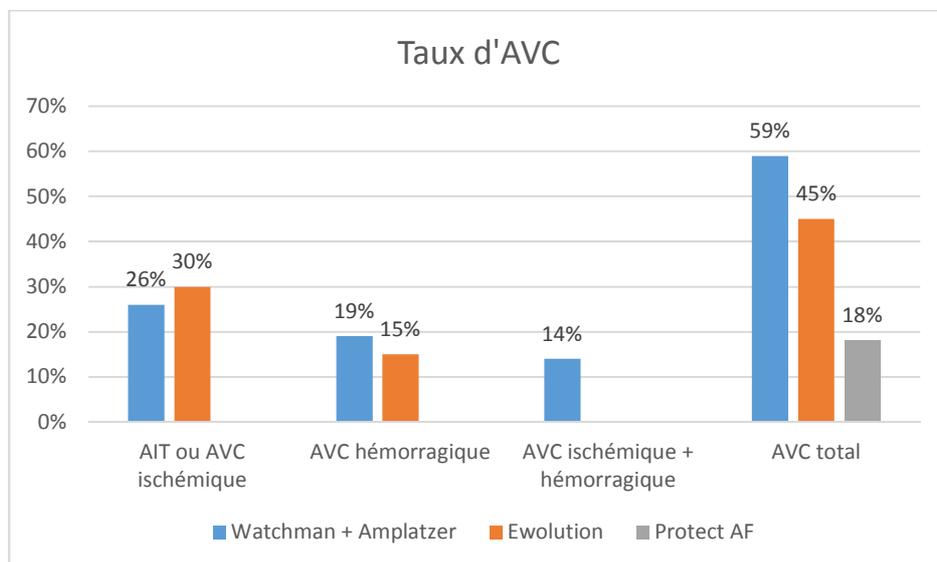


Figure 63 : Taux d'AVC des patients de notre cohorte et des études comparatives

IV.7 Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique (IR, IH, alcoolisme, INR labile, traitement à risque de saignements)

Nous avons recherché pour les patients de notre cohorte la présence des facteurs de risque cotant pour un point dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique (Figure 64 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique). Plus de la moitié des patients prenaient un traitement à risque hémorragique (AAP, ACO, Héparines, AINS), 30% présentaient une insuffisance rénale et moins de 10% présentaient une insuffisance hépatique, un antécédent d'alcoolisme ou un INR labile.

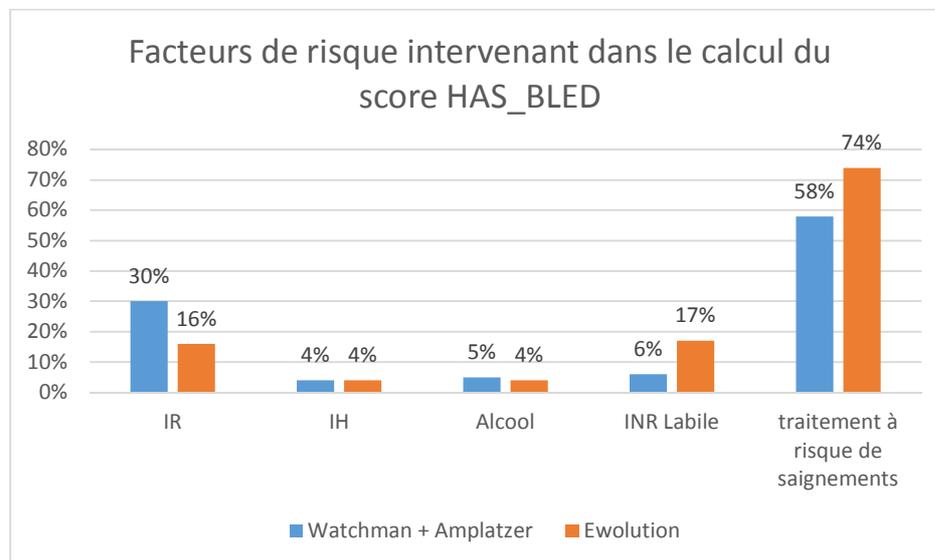


Figure 64 : Facteurs de risque intervenant dans le calcul du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique

IV.8 Antécédents de saignements

Le dernier facteur intervenant dans le calcul du score HAS_BLED et la plupart du temps responsable de la contre-indication aux ACO est un antécédent de saignement. Plus de 95% des patients de notre cohorte présentaient un antécédent de saignement majeur, contre 70% dans le registre EWOLUTION (Figure 65 : Antécédents de saignements). Nous n'avons pas comparé ce

résultat à ceux de l'étude PROTECT AF car cette étude excluait les patients qui présentaient une contre-indication aux ACO donc les patients inclus n'avaient pas d'historique de saignements majeurs. Les principales causes de saignements étaient cérébrales (50%) ou digestives (33%). Les autres causes de saignements étaient ophtalmiques, péri-hépatiques, pulmonaires, orthopédiques, néoplasiques ainsi que sous forme d'hématomes ou d'épistaxis. L'ensemble de ces saignements étaient considérés comme majeurs car soit ils touchaient un organe vital (hémorragies cérébrales), soit ils étaient à l'origine d'une anémie très sévère ayant nécessité des transfusions dans les cas les plus graves. Le taux de saignement est trois fois plus élevé dans notre cohorte par rapport aux patients du registre EWOLUTION. Ceci peut s'expliquer par le fait que seulement 62% des patients inclus dans le registre EWOLUTION présentaient une contre-indication formelle à une anticoagulation orale au long cours.

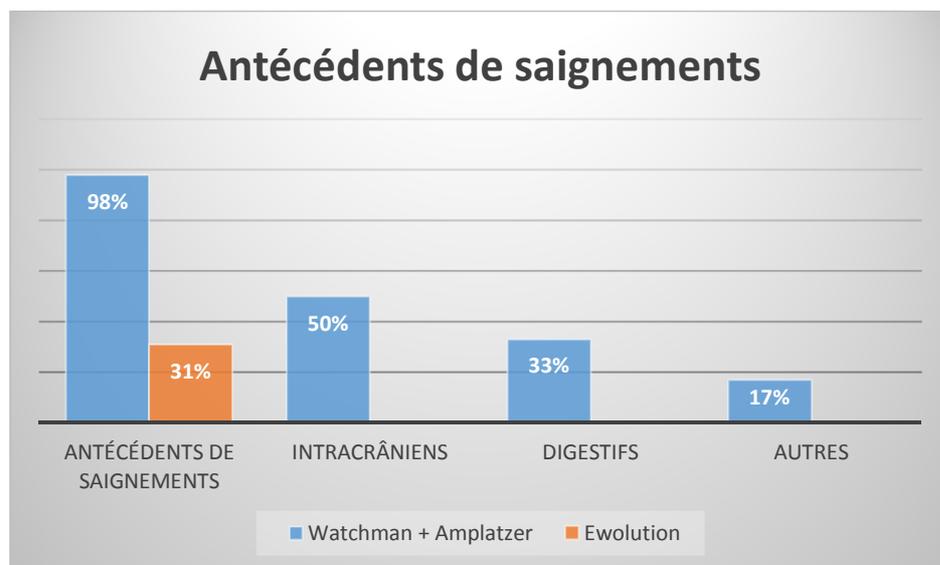


Figure 65 : Antécédents de saignements

IV.9 Indications à une fermeture percutanée de l'auricule gauche

Comme nous l'avons vu précédemment, l'indication de fermeture percutanée de l'auricule gauche est retenue pour un $CHA_2DS_2_vasc \geq 4$ et une contre-indication formelle et permanente aux ACO (annexe 2).

IV.9.1 Score $CHA_2DS_2_vasc$

La valeur moyenne du score $CHA_2DS_2_vasc$ de notre cohorte était de $5 \pm 1,4$ ce qui est un peu plus élevé que celle du registre EWOLUTION ($4,5 \pm 1,6$) (Figure 66 : Valeur moyenne du score $CHA_2DS_2_vasc$ de notre cohorte de patients) et au-dessus de 4, respectant ainsi l'indication fixée par l'arrêté du 16 juin 2016. La valeur moyenne du score $CHADS_2$ est de $3,5 \pm 1,2$ ce qui est plus élevé que dans l'étude clinique PROTECT AF (2,2). Les patients de notre cohorte sont à plus haut risque thromboembolique que dans les précédentes études.

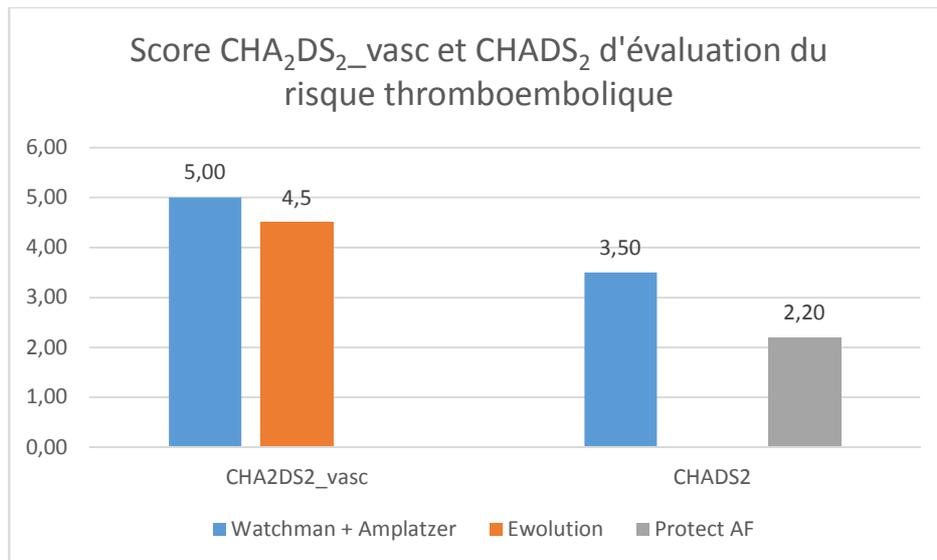


Figure 66 : Valeur moyenne du score $CHA_2DS_2_vasc$ de notre cohorte de patients

Lorsque nous regardons la répartition plus détaillée du score CHA₂DS₂_vasc des patients de notre cohorte, nous constatons que 10 patients ne répondaient pas à l'indication avec un score < 4 (un patient avec un score de 2 et 9 patients avec un score de 3) (Figure 67 : Répartition du score CHA₂DS₂_vasc de notre cohorte de patients (Watchman + Amplatzer)).

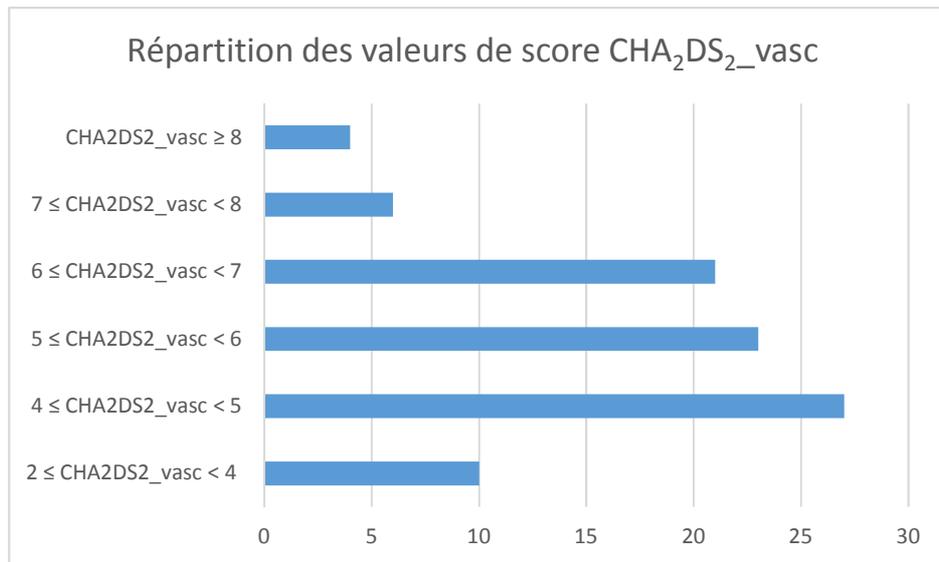


Figure 67 : Répartition du score CHA₂DS₂_vasc de notre cohorte de patients (Watchman + Amplatzer)

Parmi les patients avec un score CHA₂DS₂_vasc ≤ 4, un seul a été implanté en janvier 2017, après l'inscription du dispositif sur la liste LPPr. Si on se réfère aux dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de septembre 2016, un score CHA₂DS₂_vasc ≥ 2 est acceptable pour justifier une fermeture percutanée de l'auricule gauche, d'autant plus que ce patient présentait une contre-indication d'ordre neurologique aux ACO.

Pour les 9 autres patients implantés avant septembre 2016, le score CHA₂DS₂_vasc minimum fixé par les précédentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2012 était de 4. Ces 9 patients n'auraient théoriquement pas dû être implantés par un dispositif de fermeture de l'auricule gauche mais le risque hémorragique était très important et pourrait justifier la décision d'intervention (Tableau 19 : Risque hémorragique des patients ne répondant pas à une indication de fermeture d'auricule gauche par la valeur du score CHA₂DS₂_vasc). Si on regarde au cas par cas, le premier patient présentait un score HAS_BLEED de 4 et une contre-indication d'ordre digestive aux

ACO avec des antécédents d'hémorragies digestives majeures ayant nécessité des transfusions. Le deuxième patient présentait également un score HAS_BLED de 4 et une contre-indication aux AVK secondaire à un choc hémorragique en relation avec un hématome du psoas sous ACO. Le troisième patient présentait un score HAS_BLED de 5 avec une contre-indication aux ACO d'ordre digestive secondaire à une hémorragie digestive haute sous AVK avec rupture de varices œsophagiennes sur gastrite érythémateuse ayant nécessité une transfusion qui s'est compliquée d'une décompensation cardiaque. Le quatrième patient avait un score HAS_BLED de 4 et un antécédent d'hématome péri-hépatique sous AVK. Le cinquième patient avait un score HAS_BLED de 4 et une contre-indication d'ordre neurologique aux ACO avec la présence d'un cavernome avec microbleeds à l'IRM. Le sixième patient présentait un score HAS_BLED de 4 et une contre-indication aux ACO d'ordre neurologique avec un antécédent d'hématome cérébral. Le septième patient avait un score HAS_BLED de 3 et présentait un risque hémorragique double avec une anémie microcytaire chronique sur thalassémie et un antécédent de cavernome intracrânien à risque hémorragique. Le huitième patient présentait un score HAS_BLED de 4 et une contre-indication d'ordre neurologique aux ACO. Le dernier patient avec un score de 2 présentait une contre-indication absolue aux ACO avec de lourds antécédents hémorragiques digestifs et rénaux ayant nécessité des transfusions.

Patients	Critères	
	Score HAS_BLED	Cause de CI aux ACO
1	4	Digestive
2	4	Musculaire
3	5	Digestive
4	4	Hépatique
5	4	Neurologique
6	4	Neurologique
7	3	Thalassémie + CI Neurologique
8	4	Neurologique
9	3	Digestive et Rénale

Tableau 19 : Risque hémorragique des patients ne répondant pas à une indication de fermeture d'auricule gauche par la valeur du score CHA₂DS₂_vasc

IV.9.2 Score HAS_BLED

La décision de contre-indiquer un traitement anticoagulant oral repose sur l'évaluation du risque hémorragique grâce au calcul du score HAS-BLED qui comprend 7 facteurs de risque de saignement (âge, HTA, IR, IH, alcoolisme, histoire de saignements, traitement à risque de saignements). Les patients de notre cohorte présentaient un risque hémorragique très élevé avec un score HAS_BLED moyen supérieur à 4 ($4,4 \pm 0,9$) alors que les patients inclus dans le registre EWOLUTION présentaient un faible risque hémorragique avec un score HAS_BLED < 3 ($2,3 \pm 1,2$) (Figure 68 : Valeur moyenne du score HAS_BLED de notre cohorte de patients comparée au registre Ewolution.).

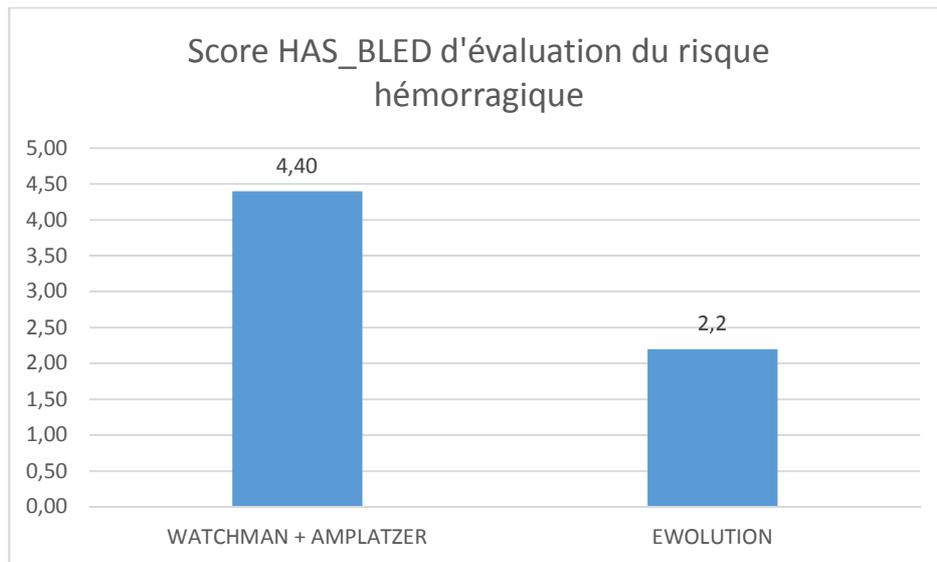


Figure 68 : Valeur moyenne du score HAS_BLED de notre cohorte de patients comparée au registre Ewolution.

Si l'on regarde la répartition plus détaillée des valeurs du score HAS_BLED de notre cohorte (Figure 69 : Répartition des valeurs du score HAS_BLED de notre cohorte de patients), seulement 2 patients présentaient un faible risque hémorragique ne contre-indiquant pas une anticoagulation orale avec un score HAS_BLED < 3. Cependant, ces deux patients avaient des antécédents hémorragiques digestifs très lourds dont la décision de contre-indiquer une anticoagulation orale au long cours a été posée par un gériatre et un gastroentérologue. La proportion de patients présentant un risque hémorragique modéré était de 11 % avec un score HAS_BLED entre 2 et 3. La proportion de patient à haut risque de saignements avec un score HAS_BLED \geq 4 était de 86 %. Pour ces patients ayant un risque hémorragique modéré à sévère, une anticoagulation orale au long cours n'est pas recommandée, ce qui confirme le recours à une technique de fermeture de l'AAG.

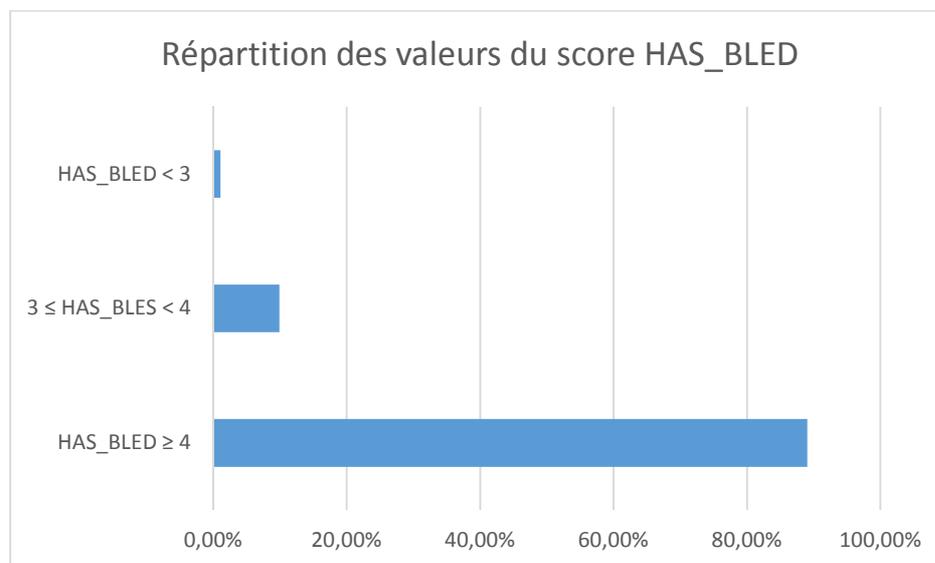


Figure 69 : Répartition des valeurs du score HAS_BLED de notre cohorte de patients

IV.9.3 Cause de contre-indication aux ACO

Dans plus de 90% des cas, la cause de contre-indication aux anticoagulants oraux est un antécédent hémorragique majeur, que ce soit dans notre cohorte ou dans le registre EWOLUTION (Figure 70 : Causes de contre-indication aux anticoagulants oraux). Dans les autres causes d'inégibilité aux ACO, on retrouve la nécessité d'une double antiagrégation plaquettaire après la pose de stents (1 patient), la présence d'une anémie chronique sur IRC (1 patient), et la survenue de multiples accidents emboliques malgré un traitement par AVK bien équilibré (1 patient).

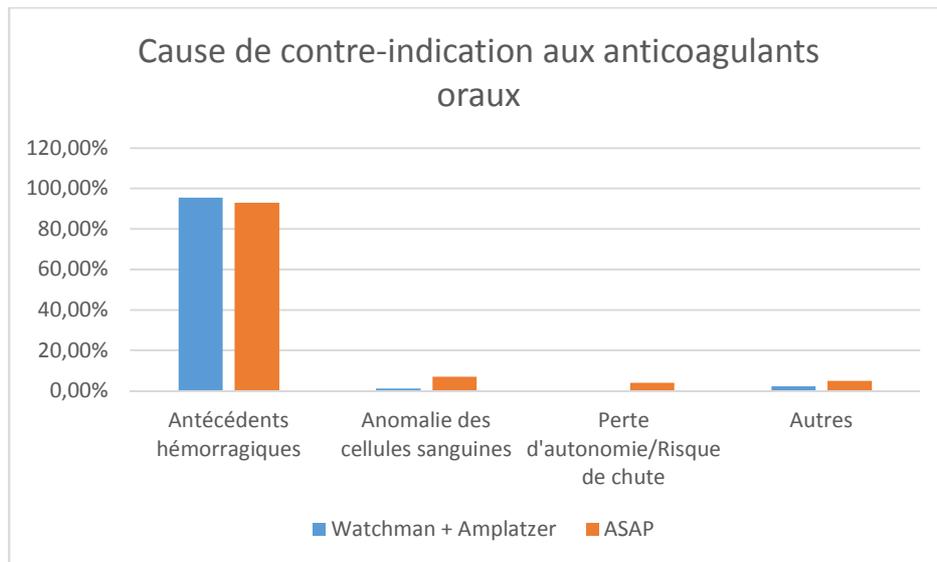


Figure 70 : Causes de contre-indication aux anticoagulants oraux

IV.10 Conclusion concernant le respect des indications

L'indication d'une fermeture percutanée de l'AAG a été respectée pour 89 % des patients de notre cohorte qui présentaient un risque thromboembolique élevé (score $CHA_2DS_2_vasc \geq 4$) et une contre-indication formelle aux ACO. Les 11 % restants ne répondaient pas totalement à l'indication en raison d'un risque thromboembolique modéré ($2 \leq CHA_2DS_2_vasc \leq 4$). La prise en charge de ces patients reste discutable car ils présentaient tous une contre-indication formelle aux ACO et des antécédents de saignements majeurs avec un score $HAS_BLED \geq 3$. L'évaluation du rapport bénéfice-risque peut conduire les prescripteurs à réaliser une fermeture percutanée de l'auricule gauche même si l'indication n'est pas totalement respectée. La rédaction et la diffusion d'une ordonnance de bon usage dans les services de cardiologie interventionnelle et de rythmologie peut être une solution pour rappeler aux opérateurs l'importance du respect des indications dans le cadre du contrat de bon usage, et leur laisser la possibilité de renseigner un argumentaire précis pour les interventions sortant du cadre réglementaire.

IV.11 Données de l'intervention (Comparaison PROTECT AF, EWOLUTION, ASAP)

IV.11.1 Succès de la procédure et complications précoces

Le dispositif a été déployé avec succès dans 94% des cas dans notre cohorte de patients. Ce résultat est supérieur à celui de l'étude PROTECT AF (90%), comparable à celui de registre ASAP (94,7 %) et de l'étude PREVAIL (95%), et inférieur à celui du registre EWOLUTION (98,5%) (Figure 71 : Taux de succès et de complications post-procédure précoces). L'amélioration du taux de succès par rapport à l'étude PROTECT AF est compréhensible car cette étude a été conduite entre 2005 et 2008 avec des opérateurs en début d'apprentissage de la technique, alors que notre cohorte de patient a été sélectionnée entre 2013 et 2017 avec une plus grande expérience des opérateurs et une meilleure connaissance de la technique. Les 5 échecs ont été observés chez des patients dont l'anatomie de l'auricule gauche était particulièrement complexe (auricule trop volumineux, auricule en forme d'aile de poulet avec couture très fermée). Parmi les implantations réalisées avec succès, 13% l'ont été après une recapture ou un repositionnement de la prothèse.

Nous avons comparé le taux de complications précoces majeures survenues dans les 7 jours suivant l'implantation avec les résultats des études PROTECT AF et PREVAIL et des registres ASAP et EWOLUTION (Figure 71 : Taux de succès et de complications post-procédure précoces). Nous avons considéré une complication post-procédure comme majeur lorsqu'il y a eu un transfert en service de soins intensifs ou de réanimation (3 patients), un épanchement péricardique grave (1 patient) ou encore un œdème pulmonaire grave associé à une migration de prothèse ayant nécessité une ré-intervention chirurgicale (1 patient). Le taux de complications majeures survenues dans les 7 jours post-implantation était de 5% dans notre cohorte, ce qui est inférieur aux résultats de l'étude PROTECT AF (8,4%) et du registre ASAP (8,7%), comparable aux résultats de l'étude PREVAIL (4,2%) et supérieur aux résultats du registre Ewolution (2,8%). L'évolution de ces 5 patients pour lesquels il y a eu des complications a été favorable à l'exception d'un patient qui est actuellement hémiparétique.

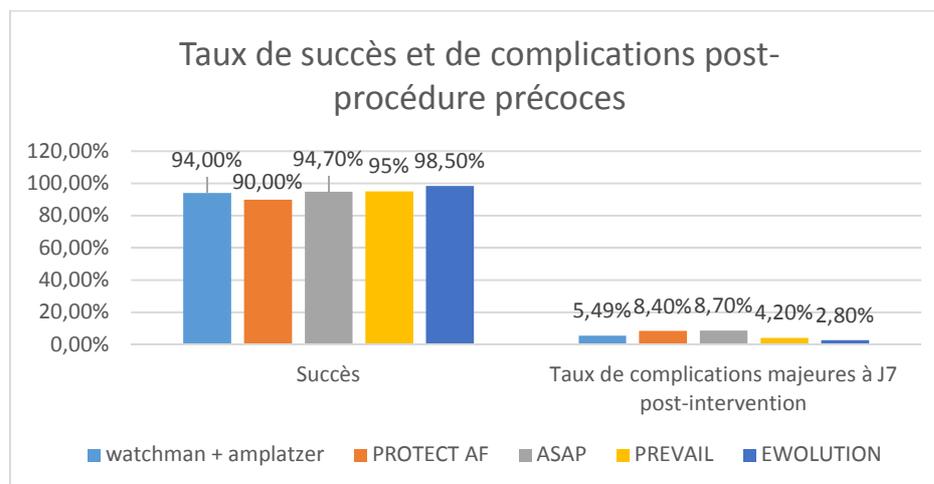


Figure 71 : Taux de succès et de complications post-procédure précoces

Nous avons également répertorié les complications post-procédures totales majeures et mineures, précoces et tardives (Figure 72 : Détail des complications post-procédure de notre cohorte). Les complications mineures ne sont pas prises en comptes dans les études cliniques donc nous n'avons pas fait de comparatif pour cette partie. Nous avons considéré une complication comme mineure lorsqu'il y avait des saignements légers (épistaxis, discrète déglobulisation, hématome), un décollement péricardique minime ou encore une allergie à l'iode. Nous avons ensuite calculé le taux de complications majeures totales en ajoutant les thrombus sur prothèse survenus tardivement (3 patients), et un épanchement péricardique différé de 2 mois par rapport au geste (1 patient). Le taux de complications totales s'élève à 18% dont 10% de complications majeures et 8% de complications mineures.

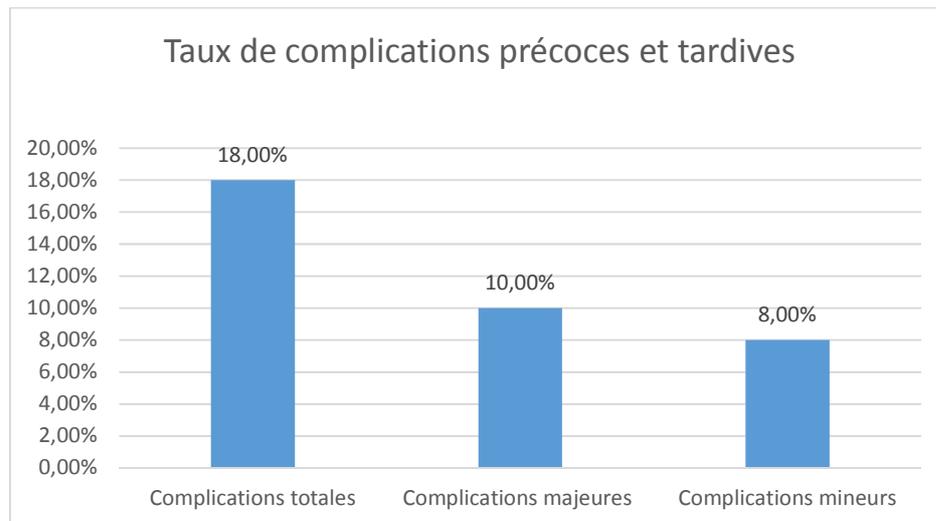


Figure 72 : Détail des complications post-procédure de notre cohorte

Il ressort de cette analyse comparative que les résultats de notre cohorte sont meilleurs que ceux de l'étude PROTECT AF mais semblent moins bons que ceux du registre Ewolution. Le bon déploiement de la prothèse dépend principalement de l'expérience de l'opérateur et de la morphologie de l'auricule gauche propre à chaque patient. Nous avons constaté dans notre cohorte que les échecs d'implantation de la prothèse étaient survenus chez des patients ayant une morphologie particulièrement complexe de l'auricule gauche. Avec le recul et la meilleure expérience des opérateurs, ils arrivent à mieux anticiper et à choisir de ne pas intervenir si la morphologie de l'auricule leur paraît trop complexe. Il se peut que les opérateurs du registre Ewolution ne soient pas intervenus dans des auricules de morphologie trop complexe, réduisant ainsi les échecs de pose. Le fait d'avoir eu 3 % de complications en plus par rapport au registre Ewolution pourrait s'expliquer par les caractéristiques cliniques de nos patients qui étaient de base plus sensible avec plus de comorbidités associées et à plus haut risque thromboembolique et hémorragique. Il est difficile de comparer les résultats de cohortes différentes étant donné la variabilité de l'expérience des opérateurs et des comorbidités de chaque patient. Les résultats de notre cohorte restent satisfaisants au regard de l'ensemble des études publiées jusqu'à présent.

IV.11.2 Traitement anti-thrombotique

Le principal objectif de cette intervention étant de pouvoir arrêter un traitement ACO, nous nous sommes intéressés à la modification du traitement anti-thrombotique après l'intervention pour chaque patient implanté.

Le pourcentage de patients sous AC oral ou injectable avant l'intervention était relativement faible (31%). En réalité, plus de 90 % des patients de notre cohorte avaient un historique de traitement anticoagulant oral mais 69 % d'entre eux ont dû le suspendre pour des raisons hémorragiques et 6 % n'en ont jamais reçu car ils présentaient une contre-indication absolue. Ces patients n'étaient pas anti coagulés et donc exposés à un risque thromboembolique.

Parmi les patients qui avaient un traitement ACO avant l'intervention, seulement deux n'ont pas pu l'arrêter dans les 45 jours post-intervention en raison d'une valvulopathie pour l'un d'entre eux et d'une fuite péri prothétique avec un positionnement non optimal de la prothèse pour le second. Ce dernier a pu arrêter les ACO au bout de 6 mois et seul le patient atteint de valvulopathie a dû poursuivre une ACO au long cours malgré l'intervention (Tableau 20 : Evolution du traitement anticoagulant après intervention).

Tmt	Initial	45 jours post-intervention				6 mois post-intervention				
		AVK	Bi AAP	Aspirine	Plavix	AVK	Bi AAP	Aspirine	Plavix	Aucun
AVK	8	1	3	3	1	1	2	1	1	3
AVK + Aspirine	2	1	1	0	0	0	0	2	0	0
Xarelto	4	0	1	3	0	0	0	4	0	0
Eliquis + Aspirine	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0

Tableau 20 : Evolution du traitement anticoagulant après intervention

Si la procédure de fermeture de l'auricule gauche permet d'arrêter un traitement ACO, une thérapie anti thrombotique reste nécessaire pour éviter la formation d'un thrombus sur le dispositif dans les

45 jours post-intervention, temps nécessaire à l'endothélisation complète du dispositif. Les recommandations de traitement anti-thrombotique post-intervention n'étant pas uniformisées, nous avons analysé les pratiques dans notre établissement. Nous avons également recherché si ce traitement avait été ré-évalué après la période d'endothélisation du dispositif, entre 6 mois et 1 an après l'intervention.

Dans un premier temps, nous avons analysé le traitement mis en place dans les 45 premiers jours post-intervention : (Figure 73 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention)

- Plus de 50 % des patients étaient sous monothérapie AAP par aspirine ou clopidogrel.
- Une double AAP a été mise en place dans 20 % des cas, chez les patients avec de lourds antécédents vasculaires (IDM, angioplastie avec pose de stents, angor d'effort, AOMI...).
- Seulement 15 % des patients n'avaient aucun traitement en post-intervention en raison d'un risque de saignements très élevé contre-indiquant tout traitement anti-thrombotique, y compris les AAP.
- Deux patients étaient sous AVK + Aspirine 45 jours après l'intervention en raison d'un échec de pose pour l'un d'entre eux. Le deuxième patient faisait partie des premiers patients implantés et par précaution, une anticoagulation orale a été instaurée en post-intervention selon le protocole des études cliniques pilotes, arrêtée au 6^{ème} mois avec poursuite d'une monothérapie AAP par aspirine au long cours.
- Deux patients ont reçu une anticoagulation injectable par HBPM associée à une monothérapie AAP par aspirine. Un de ces deux patients présentait un risque thromboembolique important dans un contexte de néoplasie gastrique justifiant une AC injectable en préventif. Le deuxième patient a présenté un œdème du membre inférieur gauche justifiant la mise sous héparine qui a pu être arrêtée au bout de 45 jours avec poursuite d'une monothérapie AAP par aspirine au long cours.

Après 6 mois d'intervention, le profil de traitement anti thrombotique reste le même qu'à 45 jours : (Figure 73 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention)

- La majorité des patients était toujours sous Aspirine en monothérapie (54%).

- Seulement 4 patients ont dû poursuivre une double AAP au long cours pour des raisons vasculaires. Le premier patient présentait de nombreux antécédents coronaires (IDM, AVC, AOMI, SCA) justifiant une bithérapie clopidogrel + aspirine au long cours. Le deuxième avait un historique de thrombose de stent ayant nécessité l'implantation de deux stents actifs justifiant une bi thérapie AAP (Brilique® + Kardegic®) au long cours. Le troisième patient présentait de lourds antécédents vasculaires avec une cardiomyopathie ischémique (CMI) (AOMI, athérome carotidien, coronaropathie) ayant nécessité plusieurs angioplasties et poses de stents, justifiant une bithérapie AAP (Plavix® + Kardegic®) au long cours. Le dernier patient présentait également des antécédents vasculaires (thrombose de l'artère coronaire droite, IDM, Angor d'effort) ayant nécessité des angioplasties et la pose de stents actifs.
- Parmi les patients qui étaient sous monothérapie ou bi thérapie AAP à 45 jours post-intervention, 10 % ont pu arrêter tout traitement au bout de 6 mois.
- Une anticoagulation au long cours par Eliquis® a dû être instaurée chez un patient ayant développé un thrombus sur l'ailette de la prothèse 5 mois après l'intervention.

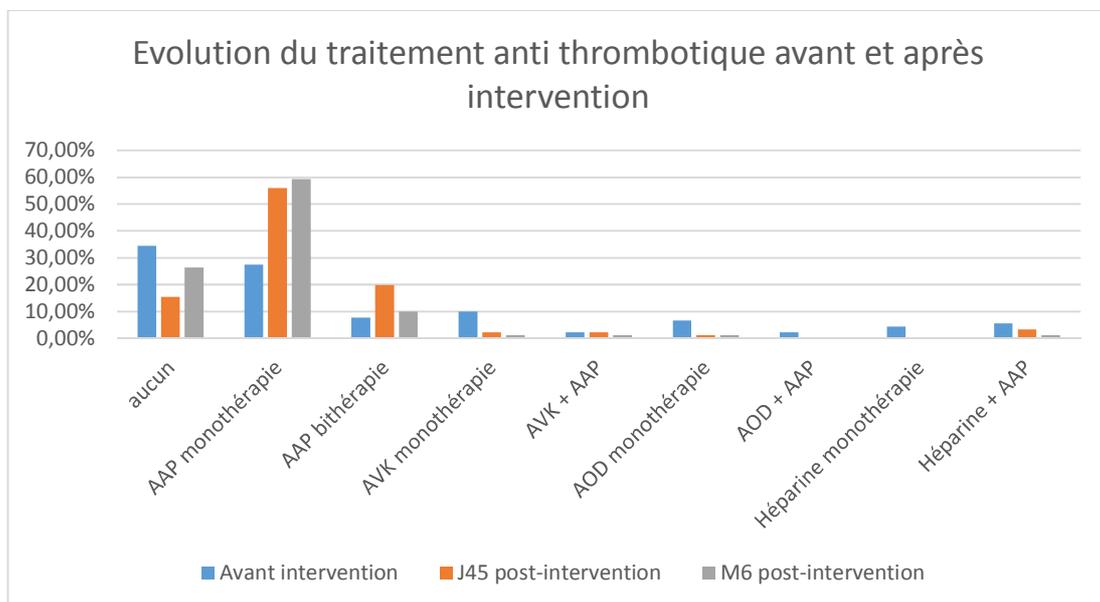


Figure 73 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention

Ensuite, nous avons comparé le profil de traitement anti thrombotique instauré dans notre établissement à celui du registre Ewolution (Figure 74 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention).

Nous n'avons pas comparé le type de traitement anti thrombotique de notre cohorte à celui de l'étude PROTECT AF car le protocole de cette étude imposait d'instaurer une anticoagulation orale dans les 6 mois post-implantation, ne reflétant pas la réalité car nos patients présentaient une contre-indication absolue à une anticoagulation orale.

Dans le registre ASAP, les patients inclus devaient recevoir une AAP en monothérapie par Clopidogrel pendant 6 mois.

Nous avons choisi de comparer nos résultats à ceux du registre EWOLUTION car ce registre inclut des patients issus de plusieurs centres et répondant aux indications d'une fermeture auriculaire gauche dans la vie réelle (Figure 74 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention). Dans le registre EWOLUTION, plus de 50 % des patients étaient sous bi-thérapie AAP en post-intervention alors que dans notre cohorte la majorité des patients était sous AAP en monothérapie. Environ 30% des patients du registre EWOLUTION étaient encore sous ACO après l'intervention *versus* 5% dans notre cohorte. Nous avons deux fois plus de patients qui ont arrêté tout traitement anti thrombotique après l'intervention par rapport au patients inclus dans le registre EWOLUTION.

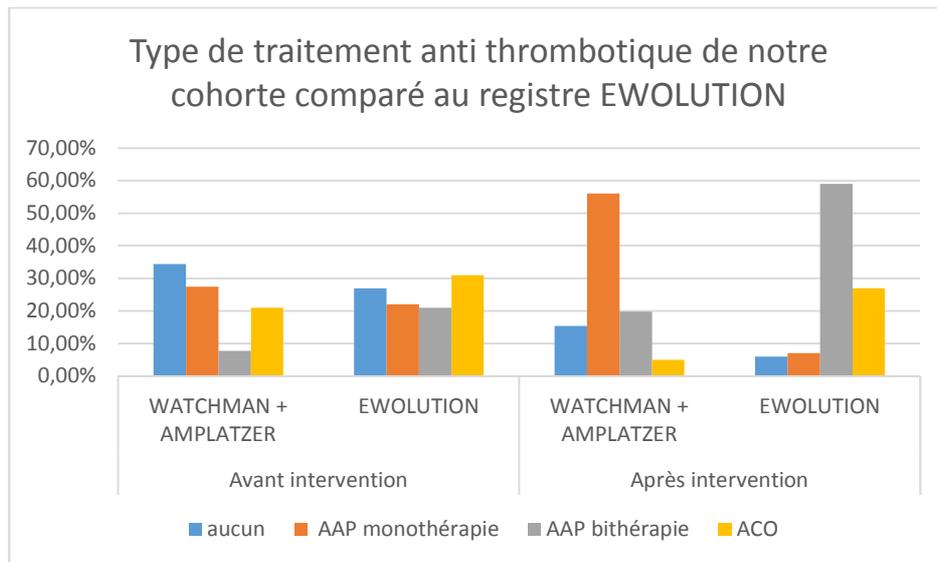


Figure 74 : Evolution du type de traitement anti thrombotique avant et après intervention

Nous avons mis en évidence que nos pratiques étaient différentes par rapport au traitement anti thrombotique mis en place en post-intervention dans les études cliniques. En effet, la majorité des patients de notre cohorte était sous simple monothérapie AAP alors que les études cliniques privilégiaient une bi-thérapie AAP. Cette décision thérapeutique n'a pas engendré plus de thromboses du dispositif.

L'objectif principal a été atteint car tous les patients pour lesquels l'intervention a été réalisée avec succès ont pu arrêter un traitement ACO sans développer de complications thromboemboliques dans les suites.

Le traitement anti thrombotique a été adapté au cas par cas en fonction des risques cardio-vasculaires de chaque patient et en privilégiant au plus possible une simple AAP, voire un arrêt de tout traitement pour les patients sans comorbidités associées.

IV.12 Suivi des patients à un an

Les patients sont suivis jusqu'au 6^{ème} mois dans notre établissement pour bénéficier d'une ETO ou d'un scanner de contrôle, puis par leur cardiologue de ville. Un suivi téléphonique a été mis en place par le chef de service de cardiologie interventionnelle dans l'année suivant la procédure. Parmi les 50 patients qui ont été suivis sur une durée moyenne de $12,3 \pm 9,4$ mois, 25 % sont décédés dans l'année suivant la procédure en raison de nombreuses comorbidités associées (Figure 75 : Causes de décès observés lors du suivi à un an des patients implantés).

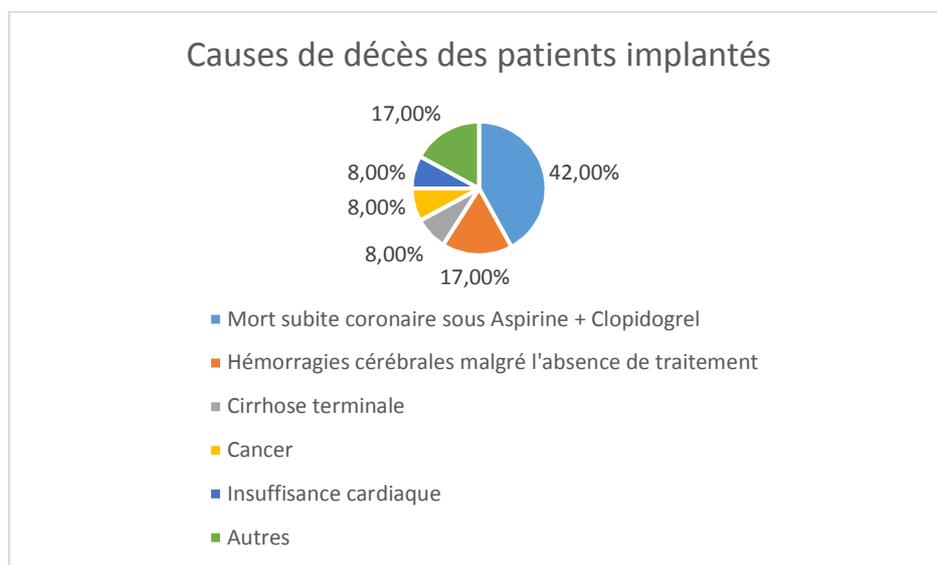


Figure 75 : Causes de décès observés lors du suivi à un an des patients implantés

Les patients éligibles à une fermeture percutanée d'auricule gauche sont âgés et présentent d'autres pathologies associées, ce qui explique le taux important de décès à 1 an post-implantation qui n'est pas corrélé à la procédure en elle-même. Ces résultats nous font remettre en question la pertinence de réaliser ce type d'intervention chez des patients qui présentent des pathologies graves (cirrhose, cancer).

IV.13 Synthèse

En résumé, les patients de notre étude présentent plus de comorbidités que dans l'étude pilote Protect AF et le registre Ewolution. En effet, les patients sont plus âgés dans notre cohorte, avec un risque thromboembolique (score CHADS₂ et CHA₂DS₂_vasc) et hémorragique (score HAS_BLED) supérieur (Tableau 21 : Synthèse des résultats).

Nous avons constaté que les indications des patients implantés à l'hôpital de la Timone étaient conformes à la réglementation dans la majorité des cas avec 100% de patients inéligibles à un traitement ACO et un score CHA₂DS₂_vasc moyen > 4. Seulement 10 patients qui présentaient un risque thromboembolique modéré (CHA₂DS₂_vasc < 4) ne répondaient pas totalement aux indications. Nos résultats sont meilleurs que ceux du registre Ewolution puisque seulement 62% des patients inclus dans ce registre présentaient une contre-indication formelle à un traitement ACO alors que tous nos patients en présentaient une.

Un dispositif de fermeture de l'auricule a pu être déployé avec succès chez 86 patients (94%) de notre centre, avec un taux de complications dans les 7 jours post-intervention inférieur à 6 %. Si ces résultats sont meilleurs que dans l'étude pilote Protect AF en raison d'une plus grande expérience des opérateurs et d'une meilleure préparation de l'intervention, ils semblent moins bons que ceux du registre Ewolution. Cependant, nous avons constaté que les patients inclus dans ce registre avaient moins de comorbidités cardiovasculaires (IC, diabète, maladies vasculaires) et de facteurs de risque hémorragiques (IR, antécédents de saignements) que les patients de notre cohorte. Les patients implantés dans notre établissement étaient de base plus fragiles que les patients inclus dans le registre Ewolution, ce qui peut expliquer les 2,7% de complications en plus.

Concernant le traitement anti thrombotique à 45 jours post-intervention, nous avons plus de patients dans notre cohorte qui ont pu arrêter tout traitement ACO par rapport au registre Ewolution. En raison du risque hémorragique élevé des patients de notre cohorte, le traitement post-intervention privilégiait une monothérapie par Aspirine alors que la majorité des patients du registre Ewolution étaient sous bithérapie Aspirine + Clopidogrel.

Caractéristiques	Timone	Protect AF	Ewolution
Age moyen	77,1 ans	71,7 ans	75 ans
Age > 75 ans	68%	41%	51%
Sexe féminin	31%	30%	40%
Antécédents AVC/AIT	65%	18%	45%
IC	44%	27%	34%
HTA	82%	90%	82%
Diabète	36%	30%	30%
Maladies vasculaires	52%	-	42%
IR	30%	-	16%
IH	4%	-	4%
Antécédents saignements	98%	-	31%
INR Labile	6%	-	17%
Alcoolisme	5%	-	4%
Médicaments à risque de saignements	58%	-	74%
CHADS ₂	3,5	2,2	-
CHA ₂ DS ₂ _vasc	5	-	4,5
HAS_BLED	4,4	-	2,2
Inéligibilité aux ACO	100%	0%	62%
Succès d'implantation	94%	90%	98,5%
EI majeurs post-intervention	5,5%	8,4%	2,8%
Traitement 45 j post-intervention :			
Aucun	15%	-	6%
Aspirine	56%	-	7%
Aspirine + Clopidogrel	20%	-	59%
ACO	5%	-	27%

Tableau 21 : Synthèse des résultats

V. Approche économique

V.1 Rappels sur le mode de financement des hôpitaux

V.1.1 Principe de la T2A

En 2004, la réforme de l'assurance maladie a modifié le mode de financement de l'hôpital en créant la tarification à l'activité (T2A), un mode de financement unique pour les activités MCO des établissements de santé, publics et privés, dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». Elle repose sur une logique de mesure de l'activité produite conduisant à une estimation de recettes et non plus sur une autorisation de dépenses.¹³²

La tarification à l'activité repose sur cinq modalités de financement :

- 1) Le paiement d'un tarif par séjour (GHS et suppléments)
- 2) Le paiement d'un tarif par prestation pour les activités de consultations, d'actes externes, d'urgence, de prélèvements d'organes, d'HAD (sur la base de GHT)
- 3) Certains médicaments onéreux et dispositifs médicaux sont pris en charge en sus des tarifs de prestations. Ces listes font l'objet de mises à jour régulières, par arrêté du ministre en charge de la santé et sur recommandations du conseil de l'hospitalisation. L'administration des molécules onéreuses et la pose des dispositifs médicaux doivent répondre à des référentiels de bonnes pratiques, dans le cadre de contrats de bon usage.¹³³

Ces trois premières modalités de financement sont directement liées à l'activité réalisée.

4) Certaines activités spécifiques telles les urgences, la coordination des prélèvements d'organes et les greffes font l'objet d'un financement forfaitisé. Les coûts fixes de ces activités sont financés par des forfaits annuels (près d'un milliard d'euros par an pour l'ensemble).

5) Un nombre important de missions assurées par les établissements (ex dotation globale) est financé par des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation interne (MIGAC), dont les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Ces missions sont clairement identifiées et rémunérées par établissement, d'après une liste nationale.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS). Ceux-ci conditionnent le tarif de prise en charge par les régimes d'assurance maladie. Les séjours (GHS) sont le plus souvent encadrés par une borne basse et une borne haute de jours d'hospitalisation. En dessous de la borne basse, le GHS est valorisé selon différentes modalités en fonction du niveau de sévérité de la catégorie majeure de diagnostic (CMD) ; au-delà de la borne haute, les jours suivants donnent lieu au paiement d'un supplément journalier.

Tout séjour hospitalier dans la partie MCO d'un établissement de santé public ou privé doit donner lieu à la production d'un résumé de sortie standardisé (RSS), constitué d'un ou plusieurs résumés d'unité médicale (RUM). Le RSS est classé dans un groupe homogène de malades et c'est le diagnostic principal du RSS qui détermine le classement au sein d'un GHM.

Un code GHM est constitué de 6 caractères :

05	K	24	1
----	---	----	---

- Les deux premiers chiffres codent pour la catégorie majeure de diagnostic (CMD). Par exemple, le code 05 correspond à la CMD des affections du système circulatoire.
- Le troisième caractère est une des quatre lettres suivantes : C, K, M ou Z :

C = le GHM est le résultat du groupage d'un RSS qui comprend **au moins un acte CCAM classant opératoire**. La liste des actes CCAM classant opératoire est fournie par la plupart des logiciels de PMSI. Ces GHM en C sont appelés GHM Chirurgicaux.

K = le GHM est le résultat du groupage d'un RSS qui comprend **au moins un acte classant non opératoire**.

M = le GHM est le résultat du groupage d'un **RSS sans acte classant**. Ces GHM sont appelés par abus de langage GHM Médicaux, car ce sont essentiellement les GHM des activités de médecine.

Z = le GHM est dit indifférencié.

- Le quatrième et le 5^{ème} caractère correspondent au numéro d'ordre.

- Le 6^{ème} caractère peut prendre 12 valeurs différentes pour marquer la complexité du séjour ou sa durée. C'est le caractère le plus riche pour les analyses d'activité. Ces 12 valeurs peuvent être :

1, 2, 3 ou 4 correspondant aux niveaux de sévérités croissants dans la plupart des CMD.

A, B, C ou D correspondant aux niveaux de sévérité dans les 2 CMD de maternité 14 et 15.

T pour les GHM de très courte durée pour un patient resté au maximum 3 jours. Les GHM en T concernent surtout les GHM Médicaux.

J pour les GHM en ambulatoire.

E pour les GHM avec Décès

Z pour les GHM non concernés par un niveau de sévérité ou des questions de courte durée.

En général, la durée d'un GHM doit être comprise entre une borne basse et une borne haute, à l'exception de quelques GHM pour lesquels il n'y a pas de bornes basses. Quand un séjour dans un GHM donné n'atteint pas le nombre de jours minimal de la borne basse, appelé EXB, l'établissement est pénalisé selon deux modalités différentes en fonction du niveau de gravité du GHM :

- Pour les GHM dont le niveau de gravité est > 1 mais dont la durée du séjour n'atteint pas la borne basse, le tarif du GHM est réduit d'un forfait EXB. Ce forfait EXB correspond à l'écart entre le tarif du GHM concerné et le tarif du GHM de niveau de gravité inférieur.

Exemple : GHM 05K103 « actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3 »

GHM	BB	Tarif	Forfait EXB
05K103	6	6101,57	2487,1
05K102		3614,16	

Selon le principe de déclassement, un séjour de niveau 3 de durée inférieure à 6 jours est payé au niveau 2 soit 3614,16 €. La valorisation de ce séjour correspond à la différence entre le tarif du GHM de niveau 3 et le tarif du GHM de niveau 2 (6101,57 – 3614,16 = 2487,41 = Forfait EXB).

- Pour les GHM de niveau 1, c'est le principe du financement à la journée qui s'applique. Le financement du séjour correspond au tarif du GHM réduit d'un montant EXB multiplié par le nombre de jours en dessous de la borne basse.

Exemple : GHM 05K241 « Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le cœur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 »

GHM	BB (j)	Tarif (€)	EXB (€)
05K241	2	2070,80	288,68

Un séjour de niveau 1 de 1 jour sera financé au tarif du GHM réduit de $1 \times \text{EXB}$ (car un seul jour passé en dessous de la borne basse) soit $2070,80 - (1 \times 288,68) = 1782,12 \text{ €}$.

D'un autre côté, si un séjour dépasse le nombre de jours maximal de la borne haute, appelé EXH, chaque jour d'hospitalisation du patient au-delà de la borne haute sera payé selon un montant fixe par jour supplémentaire. Ce montant est largement inférieur au tarif du GHM ramené au nombre de jours du GHM.

V.1.2 Règles de financement des Dispositifs médicaux en hospitalisation

Les dispositifs médicaux (DM) ne sont pas facturables aux patients hospitalisés car les dépenses afférentes sont incluses dans les forfaits des GHS, ou prises en charge par l'Assurance Maladie en sus de ces forfaits. Les DM en sus des GHS doivent être inscrits aux titres 3 ou 5 de la liste LPPr en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. La liste LPPr comprend 5 titres, dont 2 concernent les DM utilisés à l'hôpital :

- Le titre 3 regroupe les DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine
- Le titre 5, de création récente, regroupe les DMSUU remboursés en sus de la T2A (exemple : ballon actif à élution de paclitaxel)

Tarif de remboursement par l'Assurance Maladie :

Le tarif de remboursement du produit ou de la prestation fait l'objet d'une négociation entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le demandeur. A chaque code LPPr correspond un tarif de remboursement, un prix de cession, un prix limite de vente, et des dates de prise en charge. En fonction du taux d'évolution des dépenses, la liste, les prix de cession et le tarif peuvent être révisés à l'initiative de l'Assurance Maladie ou de la HAS.

Remboursement hors GHS des DMI utilisés du titre III de la LPPr :

Pour les patients ayant bénéficié de l'implantation d'un ou plusieurs DM inscrits sur la LPPr, l'établissement doit déclarer les codes LPP reliés aux séjours au PMSI. Les dépenses associées aux séjours terminés sont valorisées puis l'établissement est remboursé sur la base des tarifs des prix d'achat. Le prix d'achat ne peut pas être supérieur au prix limite de vente (PLV) établi sur la liste. Si la dépense est supérieure au tarif de remboursement, le remboursement se fait selon le tarif. Si le prix d'achat est inférieur au PLV, la moitié de l'écart tarifaire indemnisable (ETI) est reversée à l'établissement. L'autre moitié reste à l'assurance maladie.

Codes LPP des Implants exovasculaires de fermeture de l'appendice auriculaire gauche publiés au JO le 21/06/2016 :

- Code LPP dispositif Watchman : 3110611 (annexe 3)

Tarif LPPr au 21/06/2016 : 6120 Euros

Prix d'achat : 6120 Euros TTC

ETI : 0

Montant remboursé à l'établissement = Prix d'achat + (ETI/2) = 6120 Euros

- Code LPP dispositif Amplatzer : 3192307 (annexe 5)

Tarif LPPr au 21/06/2016 : 4850 Euros

Prix d'achat : 4850 Euros TTC

ETI : 0

Montant remboursé à l'établissement : 4850 Euros

A juste titre, le prix d'achat ainsi que le tarif de remboursement sont plus élevés pour le dispositif Watchman de la société Boston Scientific car ils prennent en compte le coût des études cliniques randomisées. En effet, le laboratoire Saint Jude Medical s'est appuyé sur les études cliniques conduites et financées par le laboratoire Boston Scientific pour commercialiser le dispositif Amplatzer. Dans la publication des tarifs LPPr au JO, une baisse du tarif de remboursement est prévue en fin d'année 2017 pour les deux dispositifs (Annexes 3 et 5).

Remboursement et contrat de bon usage (CBU)

Le remboursement à taux plein d'un DM inscrit sur la liste LPPr est conditionné par l'adhésion de l'établissement au Contrat de Bon Usage (CBU) établie entre le directeur de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH) et l'assurance maladie.

Lorsque les établissements n'adhèrent pas au CBU, le remboursement est de 70 % de la part prise en charge par l'assurance maladie.

Le remboursement peut être réduit à 30 % de la part prise en charge par l'assurance maladie pour les établissements qui ne respectent pas les conditions du CBU.

Dans le cadre du CBU, les dossiers peuvent faire l'objet d'audits internes, externes et de contrôles par les services de l'Assurance Maladie. Des sanctions financières sont possibles en cas de non-respect du CBU dans son ensemble.

Suite à l'inscription des dispositifs de fermeture de l'auricule sur la liste LPPr le 21 juin 2016, nous devons nous assurer de leur bon usage au sein de notre établissement pour bénéficier du remboursement à taux plein.

V.2 Etude de Coûts d'une procédure de fermeture percutanée de l'auricule gauche

V.2.1 Répartition des patients dans un GHM

V.2.1.1 Avant création de l'acte spécifique « fermeture auricule »

Avant la création de l'acte spécifique « fermeture auricule gauche », les 64 patients implantés se répartissaient au sein de 14 GHM différents (Tableau 22 : Répartition des patients par GHM avant la création de l'acte spécifique fermeture auricule).

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est le diagnostic principal du RSS qui détermine le classement au sein d'un GHM. Le diagnostic principal du RSS n'est pas le même d'un patient à l'autre, ce qui explique l'hétérogénéité des GHM de notre population. Deux GHM restent majoritaires, les 05K101 à 05K103 qui regroupe 66% des patients et les 05K241/05K242 qui regroupent 12,5% des patients.

GHM	Intitulé	Nombre de patients	Pourcentage
05K053	Endoprothèses vasculaires avec infarctus du myocarde, niveau 3	1	1,56%
05K062	Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2	1	1,56%
05K101	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1	7	10,94%
05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2	28	43,75%
05K103	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 3	7	10,94%
05K212	Poses de bioprothèses de valves cardiaques par voie vasculaire, niveau 2	1	1,56%
05K222	Actes thérapeutiques par voie vasculaire sur les orifices du coeur, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	6	9,38%
05K241	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le cœur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	1	1,56%
05K242	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	7	10,94%
05M043	Infarctus aigu du myocarde, niveau 3	1	1,56%
05M082	Arythmies et troubles de la conduction cardiaque, niveau 2	1	1,56%
10M022	Diabète, âge supérieur à 35 ans, niveau 2	1	1,56%
21M162	Autres complications iatrogéniques non classées ailleurs, niveau 2	1	1,56%
23M102	Soins de contrôle chirurgicaux, niveau 2	1	1,56%

Tableau 22 : Répartition des patients par GHM avant la création de l'acte spécifique fermeture auricule

La création d'un acte spécifique aux fermetures percutanées de l'auricule gauche était nécessaire d'une part pour le remboursement de ces dispositifs, et d'autre part pour homogénéiser les GHM associés à cette procédure.

V.2.1.2 Après création de l'acte spécifique « fermeture auricule »

La création de l'acte DASF074 relatif à la « Fermeture de l'appendice atrial gauche par voie veineuse transcutanée et voie trans-septale par guidage échographie-doppler par voie transœsophagienne » fait suite à la Décision du 16 décembre 2015 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie. Cet acte sera publié au JORF n°0039 du 16 février 2016 (texte n° 13) et appliqué à partir du 17/03/2016. Cet acte est associé aux GHM 05K24 (1 à 4).

Suite à la création de l'acte spécifique de fermeture de l'auricule gauche le 17/03/2016, les 27 patients implantés se répartissent au sein de 8 GHM, dont 78% au sein du GHM 05K24 (niveau de sévérité 1 à 4) (Tableau 23 : Répartition des patients par GHM après la création de l'acte spécifique fermeture auricule).

La répartition est beaucoup plus homogène depuis la création de l'acte spécifique, bien que certains patients soient rattachés à un GHM différent du 05K24 lorsque le diagnostic principal du séjour n'est pas la fermeture percutanée de l'auricule gauche :

- Le patient inclus dans le GHM 05C082 a présenté un épanchement péricardique ayant nécessité un drainage percutané.
- Le patient inclus dans le GHM 05K212 a bénéficié de la pose d'une valve TAVI en parallèle de l'implantation du dispositif Watchman.
- Le patient inclus dans le GHM 05M044 a présenté un infarctus sous endocardique à son arrivée aux urgences.
- Les deux patients inclus dans le GHM 21M103 ont été hospitalisés initialement pour un surdosage en AVK.

GHM	Intitulé	Nombre de patients	Pourcentage
05C082	Autres interventions cardiothoraciques, âge supérieur à 1 an, ou vasculaires quel que soit l'âge, sans circulation extracorporelle, niveau 2	1	3,70%
05K102	Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 2	1	3,70%
05K212	Poses de bioprothèses de valves cardiaques par voie vasculaire, niveau 2	1	3,70%
05K241	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	4	14,81%
05K242	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	13	48,15%
05K243	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	3	11,11%
05K244	Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	1	3,70%
05M044	Infarctus aigu du myocarde, niveau 4	1	3,70%
21M103	Effets toxiques des médicaments et substances biologiques, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	2	7,41%

Tableau 23 : Répartition des patients par GHM après la création de l'acte spécifique fermeture auricule

V.2.2 Durée moyenne de séjours

- Durées moyennes de séjours globales

Nous avons recherché les DMS pour l'ensemble des GHM et nous les avons comparées aux DMS du PMSI pour se positionner au niveau national (Tableau 24 : Comparaison des DMS de notre cohorte à celles du PMSI).

GHM	DMS site Timone (jours)	DMS national PMSI (jours)
05C082	8	9,7
05K053	7	12
05K062	20	6,8
05K101	3,4 ± 1,4 (2-6)	2,4
05K102	4,8 ± 2 (1-9)	8
05K103	5,4 ± 1 (4-7)	14
05K212	11 ± 4,2 (8-14)	9,7
05K222	5,2 ± 1,5 (4-8)	7,7
05K241	3,4 ± 1,9 (2-6)	2,6
05K242	6,2 ± 4,5 (3-17)	7,4
05K243	14 ± 10,4 (7-26)	12,5
05K244	5	23,5
05M043	5	12,6
05M044	24	19
05M082	5	6,3
10M022	4	6,7
21M103	4	10,3
21M162	3	6,3
23M102	6	7,1
DMS moyenne totale	5,8 ± 4,3	9,7 ± 5,2

Tableau 24 : Comparaison des DMS de notre cohorte à celles du PMSI

La durée moyenne de séjours est de $5,8 \pm 4,3$ jours ce qui est inférieur à la moyenne nationale de $9,7 \pm 5,2$ jours.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé le détail des séjours en recherchant le nombre de jours passés en services de réanimation, surveillance continue ou soins intensifs.

- La durée de séjours en service d'hospitalisation est la part majoritaire de la DMS et très peu de jours en service de soins intensifs, réanimation ou surveillance continue ont été nécessaires (Figure 76 : Durée moyenne d'hospitalisation et répartition des journées par service).
- Nous n'avons pas pu comparer nos résultats aux études cliniques car les durées moyennes de séjours n'étaient pas disponibles.
- Le nombre de jours moyen en service de réanimation sur l'ensemble des GHM de notre cohorte est inférieur à celui des données nationales (0,08 vs 0,9 jours) (source ATIH).
- Le faible nombre de jours passés en service de réanimation est un avantage économique et signifie que peu de patients ont développés de complications graves dans les suites de l'intervention.
- Les données nationales concernant le nombre de jours passés en services de soins intensifs et de surveillance continue n'étaient pas disponibles.

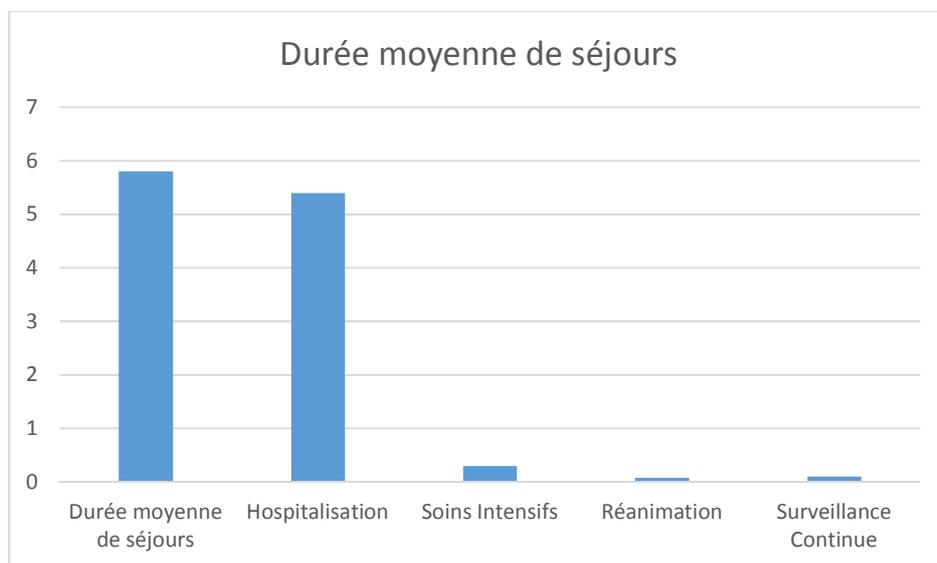


Figure 76 : Durée moyenne d'hospitalisation et répartition des journées par service

- Durées moyennes de séjours par GHM

Ensuite, nous avons analysé et comparé les durées moyennes de séjours en fonction des GHM aux données nationales du PMSI (source ATIH 2014) (Tableau 24 : Comparaison des DMS de notre cohorte à celles du PMSI).

- Avant remboursement et création de l'acte spécifique « fermeture auricule »

Nous constatons que nous sommes en dessous des DMS nationales pour 9 GHM sur 14 et au-dessus des DMS nationales pour les 5 autres GHM (Figure 77 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales du PMSI avant remboursement des dispositifs).

Parmi les 5 GHM dont les DMS sont supérieures aux DMS nationales, les GHM 05K241, 05K062, 05K212 et 10M022 ne concernaient respectivement qu'un seul patient :

- Le patient dont le séjour a été rattaché au GHM 05K241 (Dilatations coronaires et autres actes thérapeutiques sur le coeur par voie vasculaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 1) n'a pas eu de complications particulières durant la procédure. La DMS [4 jours] est comprise entre les bornes basses et hautes du GHM [2-7 jours].
- Le patient dont le séjour a été rattaché au GHM 05K212 (Poses de bioprothèses de valves cardiaques par voie vasculaire, niveau 2) a bénéficié de la pose d'une valve TAVI en parallèle de la fermeture percutanée de l'AAG, ce qui peut expliquer que la DMS [14 jours] soit supérieure à la DMS nationale tout en restant comprise entre les bornes basses et hautes du GHM [5-30 jours].
- Le patient dont le séjour a été rattaché au GHM 05K062 (Endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde, niveau 2) a bénéficié de la pose d'un stent actif, et la réalisation de la procédure de fermeture de l'auricule durant ce séjour a pu conduire à une augmentation de la DMS habituellement observée pour ce type d'intervention, avec un dépassement de deux jours par rapport à la borne haute du GHM [18 jours].
- Le GHM 10M022 est général (Diabète, âge supérieur à 35 ans, niveau 2) et ne correspond pas à une intervention chirurgicale ou interventionnelle. Ce GHM n'était peut-être pas le plus adapté pour prendre en charge une fermeture d'auricule gauche, ce qui peut expliquer la supériorité de la DMS [15 jours] par rapport à la moyenne nationale [6,7 jours].

La question se pose de la bonne codification du séjour pour ces derniers trois GHM isolés.

- Le dernier GHM dont la DMS est supérieure à la DMS nationale est le 05K101 (Actes diagnostiques par voie vasculaire, niveau 1) qui est moins spécifique puisqu'il concerne 7 patients. La DMS de ce GHM [3,6 jours] reste proche de la DMS nationale [2,4 jours] et inférieure à la borne haute du GHM [5 jours].

Les DMS de notre établissement restent proches des données nationales à l'exception des 3 cas particuliers que nous venons d'aborder.

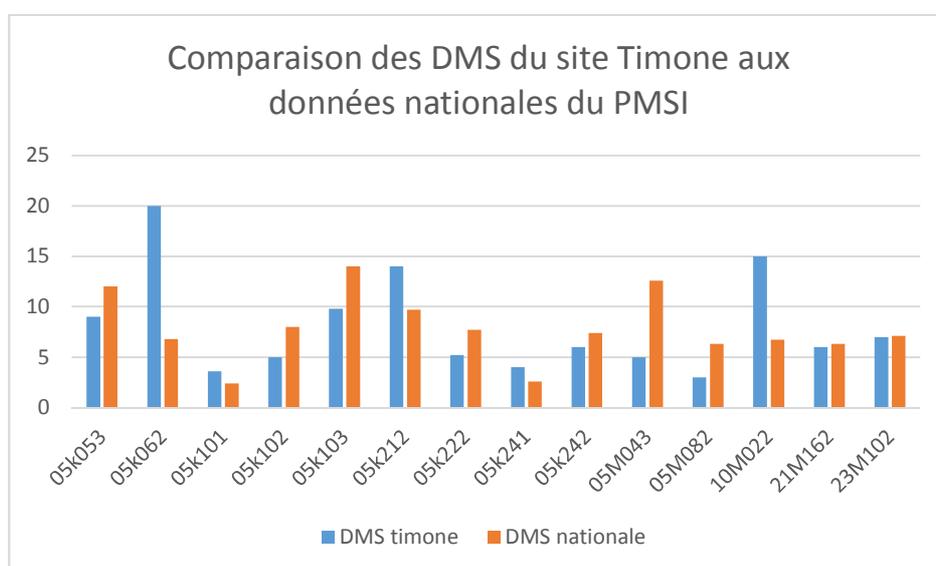


Figure 77 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales du PMSI avant remboursement des dispositifs

- Après remboursement et création de l'acte spécifique « fermeture auricule »

Après création de l'acte spécifique « fermeture auricule » et inscription de ces dispositifs sur la liste en sus, 8 GHM sur 9 ont une DMS inférieure à la moyenne nationale, et seul le GHM 05K241 a une DMS supérieure (Figure 78 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales après remboursement). Ce GHM correspond au 1^{er} degré de sévérité du GHM rattaché à une fermeture de l'auricule après la création de l'acte spécifique, et la DMS [4,5 jours] reste inférieure à la borne haute du GHM de 2016 [7 jours]. Cependant, à compter du 1^{er} mars 2017, la borne haute de ce GHM a été réévaluée à 4 jours. Si ces patients avaient été implantés après mars 2017 cela aurait été dommageable.

Nous constatons que la création de l'acte rattaché à un GHM spécifique a permis de faciliter la codification des séjours par le DIM puisque nous n'avons que très peu de DMS supérieur à la moyenne nationale, indiquant que les GHM sont adaptés au séjour des patients.

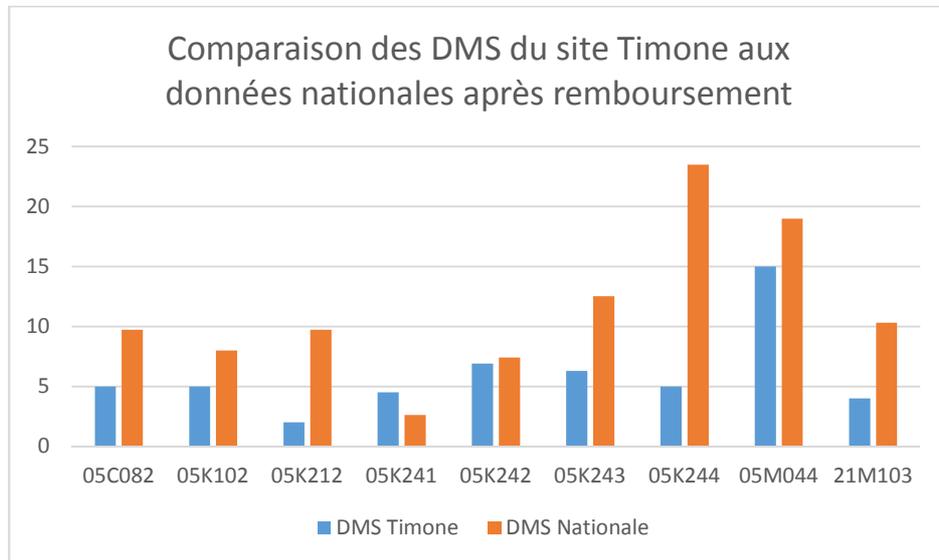


Figure 78 : Comparaison des DMS du site Timone aux données nationales après remboursement

V.2.3 Coût des séjours d'une fermeture percutanée de l'AAG

Pour calculer le coût total des séjours d'une procédure de fermeture percutanée de l'AAG, nous avons ajouté au tarif moyen des GHM l'ensemble des surcoûts non compris dans ce tarif :

- Le surcoût des séjours dépassant la borne haute
- Le surcoût des séjours passés en services de réanimation, SI et SC
- Le surcoût du dispositif Amplatz
- Le surcoût du dispositif Watchman

V.2.3.1 Coût moyen des GHM de l'ensemble des patients implantés

Dans un premier temps, nous avons recherché le tarif moyen des GHM avant et après remboursement des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche qui rentre en compte dans le calcul du coût moyen de séjours.

- Avant remboursement (Tableau 25: Tarif moyen des GHM des patients implantés avant remboursement)

Le tarif moyen des GHM des patients implantés avant le remboursement des dispositifs est de 3882,5 €.

GHM	Tarif GHM de base (T)	Nombre de patients dans ce GHM (N)	Tarif GHM total = N × T
05k053	6201,16	1	6201,16
05k062	4237,18	1	4237,18
05k101	1514,16	7	10599,12
05k102	3614,16	28	101196,48
05k103	6101,57	7	42710,99
05k212	8803,52	1	8803,52
05k222	4866,51	6	29199,06
05k241	2070,8	1	2070,8
05k242	4095,32	7	28667,24
05M043	3897,13	1	3897,13
05M082	2329,1	1	2329,1
10M022	2861,97	1	2861,97
21M162	3282,86	1	3282,86
23M102	2422,95	1	2422,95
Total			248479,6
Moyenne			3882,5

Tableau 25: Tarif moyen des GHM des patients implantés avant remboursement

- Après remboursement (Tableau 26 : Tarif moyen des GHM des patients implantés après remboursement)

Le tarif moyen des GHM des patients implantés après le remboursement des dispositifs est de 4512,5 €, soit 630 € de plus par rapport aux patients implantés avant le remboursement.

Cette différence peut venir du fait que le GHM majoritaire après le remboursement soit le 05K242 dont le tarif est supérieur de 481 € par rapport au GHM principal des patients implantés avant le remboursement 05K102.

La création d'un acte spécifique est d'autant plus avantageuse car en plus du remboursement de la prothèse, le tarif moyen du GHM associé est supérieur pour les patients implantés après le remboursement.

GHM	Tarif GHM de base (T)	Nombre de patients dans ce GHM (N)	Tarif GHM total = N × T
05C082	6649,14	1	6649,14
05K102	3614,16	1	3614,16
05K212	8803,52	1	8803,52
05K241	2070,8	4	8283,2
05K242	4095,32	13	53239,16
05K243	6868,64	3	20605,92
05K244	7373,93	1	7373,93
05M044	5874,14	1	5874,14
21M103	3696,67	2	7393,34
Total			121836,5
Moyenne			4512,5

Tableau 26 : Tarif moyen des GHM des patients implantés après remboursement

V.2.3.2 Surcoût des séjours de durée non comprise entre les bornes basses et hautes du GHM

Après avoir répertorié la durée moyenne de séjours pour chaque GHM rattaché aux patients implantés dans notre établissement, nous avons comparé ces DMS aux bornes basses et hautes visibles dans le logiciel du PMSI afin de chiffrer le coût des journées non comprises dans le GHM.

○ Avant remboursement

Nous constatons que 87,5 % des séjours ont une durée comprise entre les bornes basses et hautes du GHM, cinq séjours ont une durée inférieure à la borne basse et trois séjours ont une durée supérieure à la borne haute (Tableau 27 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI avant remboursement).

- Pour le GHM 05K062, 2 jours dépassent de la borne haute, ce qui entraîne un surcoût de $2 \times \text{Tarif EXH} = 2 \times 202,27 = 404,54 \text{ €}$.
- Pour le GHM 05K101, une journée dépasse de la borne haute, ce qui entraîne un surcoût de 114,08 €.
- Pour le GHM 05M043, un séjour est de durée inférieure à la borne basse, ce qui entraîne une valorisation de $1 \times \text{forfait EXB} = 2\,773,32 \text{ €}$.
- Pour le GHM 05K103, quatre séjours ont une durée inférieure à la borne basse, ce qui entraîne une valorisation de $4 \times \text{forfait EXB} = 4 \times 2487,41 = 9949,64 \text{ €}$.

Les durées moyennes de séjours étant majoritairement comprises entre les bornes basses et hautes des GHM, nous avons un surcoût acceptable de 519 € et une valorisation de 12723 € sur les 64 procédures réalisées avant le remboursement de ces dispositifs.

GHM	Tarif GHM de base	DMS site Timone	BB	BH	Forfait EXB (€)	Tarif EXB (€)	Tarif EXH (€)
05K053	6201,16	9		23			124,22
05K062	4237,18	20		18			202,27
05K101	1514,16	3,8 ± 1,4 [2-6]		5			114,08
05K102	3614,16	5 ± 1,9 [3-9]		21			106,02
05K103	6101,57	9,8 ± 12,4 [4-38]	6	39	2487,41		69,82
05K212	8803,52	14	5	30	484,90		64,72
05K222	4866,51	5,1 ± 1,5 [4-8]		23			103,32
05K241	2070,8	4	2	7		288,68	101,99
05K242	4095,32	6 ± 1,7 [4-8]		17			78,06
05M043	3897,13	5	6	51	2 773,32		63,15
05M082	2329,1	3		18			131,08
10M022	2861,97	15		18			120,23
21M162	3282,86	6		20			164,34
23M102	2422,95	7		19			135,31

Tableau 27 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI avant remboursement

- Après le remboursement

Nous constatons que 85 % des séjours ont une durée comprise entre les bornes basses et hautes du GHM, trois séjours ont une durée inférieure à la borne basse et 1 séjour a une durée supérieure à la borne haute (Tableau 28 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI après remboursement) :

- Pour le GHM 05K241, une journée dépasse de la borne haute après le remboursement, ce qui entraine un surcoût de 101,99 €.
- Pour le GHM 05K212, un séjour est de durée inférieure à la borne basse, ce qui entraine une valorisation de $1 \times \text{forfait EXB} = 484,90 \text{ €}$.
- Pour le GHM 05K43, un séjour est de durée inférieure à la borne basse, ce qui entraine une valorisation de $1 \times \text{forfait EXB} = 2\,773,32 \text{ €}$.
- Pour le GHM 05K244, un séjour est de durée inférieure à la borne basse, ce qui entraine une valorisation de $1 \times \text{forfait EXB} = 505,29 \text{ €}$.

Les durées moyennes de séjours étant majoritairement comprises entre les bornes basses et hautes des GHM, nous avons un surcoût acceptable de 101,99 € et une valorisation de 3763,5 € sur les 27 procédures réalisées après le remboursement de ces dispositifs.

GHM	Tarif GHM de base	DMS site Timone	BB	BH	Forfait EXB (€)	Tarif EXB (€)	Tarif EXH (€)
05C082	6649,14	5		27			203,75
05K102	3614,16	5		21			106,02
05K212	8803,52	2	5	30	484,90		64,72
05K241	2070,8	4,5 ± 2,9 [2-9]	2	7		288,68	101,99
05K242	4095,32	6,9 ± 4,7 [3-17]		17			78,06
05K243	6868,64	6,3 ± 5 [1-11]	6	51	2 773,32		63,15
05K244	7373,93	5	7	59	505,29		230,73
05M044	5874,14	15	8	46	1 977,01		236,51
21M103	3696,67	4		25			229,83

Tableau 28 : Durée moyenne de séjour en fonction des GHM comparée aux données nationales du PMSI après remboursement

V.2.3.3 Coûts des suppléments journaliers pour les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue

Dans un deuxième temps, nous avons comptabilisé les éventuels coûts journaliers des séjours passés en services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue non pris en compte dans le tarif d'un GHM (Tableau 29 : Supplément journalier pour les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue). Le remboursement du passage dans les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue, est corrélé directement au temps passé dans ces services respectifs.

Services	Tarif 2016 (€)
Soins Intensifs	401,07
Réanimation	801,19
Surveillance Continue	320,86

Tableau 29 : Supplément journalier pour les services de réanimation, soins intensifs et surveillance continue

- Calcul des suppléments journaliers des patients implantés avant le remboursement (Tableau 30 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés avant le remboursement).

Service	Nombres de jours (N)	Supplément journalier (S) (€)	Coût total (€) = N × S
SI	15	401,07	6016
Réa	7	801,19	5608,3
SC	12	320,86	3850,3
Total			15474,6
Moyenne			241,8

Tableau 30 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés avant le remboursement

Le coût des suppléments journaliers en service de Réanimation, Soins Intensifs et Surveillance Continue s'élève à 15474,6 € pour les 64 patients implantés avant juillet 2016.

- Calcul des suppléments journaliers des patients implantés après le remboursement (Tableau 31 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés après le remboursement).

Service	Nombres de jours (N)	Supplément journalier (S) (€)	Coût total (€) = N × S
SI	15	401,07	6016
Réa	0	801,19	0
SC	1	320,86	320,86
Total			6242,9

Tableau 31 : Calcul des suppléments journaliers des patients implantés après le remboursement

Le coût des suppléments journaliers en service de Réanimation, Soins Intensifs et Surveillance Continue s'élève à 6242,9 € pour les 27 patients implantés après juillet 2016.

V.2.3.4 Coût du matériel utilisé pendant la procédure

V.2.3.4.1 DMSUU utilisés pour l'intervention

Une procédure de fermeture percutanée de l'AAG nécessite, en plus du dispositif implantable, du matériel spécifique pour l'accès veineux fémoral, la ponction trans-septale et l'injection de produits de contraste iodé. Ce matériel représente un coût de 262 € (Tableau 32 : Liste et prix du matériel utilisé au cours d'une procédure de fermeture de l'AAG) qui est financé par la part des dépenses pharmaceutiques incluses dans le prix du GHM. La gaine d'accès destinée à faciliter la mise en place de la prothèse est mise à disposition gratuitement par le laboratoire. Nous n'avons pas chiffré le coût relatif aux médicaments (anticoagulants, anesthésie, antalgiques...).

Matériel	Prix HT (Euros)
Set badigeon	0,575
1 Backstop (élimination des déchets)	4,65
Fil de suture (premicron HS 77)	1,12
Set suture	1,5998
2 seringues 20 cc	0,071
1 seringue 30 cc à vis	0,21
1 seringue 50 cc	0,145
1 robinet 3 voies	0,127
1L NaCl	1,85
PigTail 5F 532-598B	40
1 Guide 0.032 (VCS)	7
1 Guide 0.035 (VPSG)	7
Amplatzer Super Stiff 0.35*0.2c	27,5
Injection de PCI :	
Cupule	1,09
Kit injection PCI	20
Ponction veineuse :	
Introducteur artériel 7 Fr	9,4
Kit ponction trans-septal :	
Aiguille	110
Introducteur	30
Total	262

Tableau 32 : Liste et prix du matériel utilisé au cours d'une procédure de fermeture de l'AAG

Le tarif des DMSUU utilisés pour la procédure représente 5 % du prix de la prothèse Amplatzer et 4 % du prix de la prothèse Watchman. Nous avons donc négligé le coût relatif aux DMSUU pour la suite de notre étude de coût.

V.2.3.4.2 *Coût des dispositifs de fermeture de l'AAG*

- Avant leur remboursement

Avant juillet 2016, les dispositifs de fermeture de l'AAG n'étaient pas remboursés sur la liste en sus de la T2A. Nous avons cherché, après détermination de la part allouée aux DMI non remboursés en sus pour chaque GHM, le surcoût de ce matériel qui n'était pas compris dans le GHM.

Selon le dernier rapport des coûts de prise en charge à l'hôpital en MCO¹³⁴, les consommables et médicaments représentent 28 % du coût d'un séjour de technique interventionnelle, ce qui est plus important que lors d'un séjour de chirurgie (24%). Nous avons calculé le coût attribué aux dépenses pharmaceutiques dans chaque GHM afin de le comparer au prix des dispositifs de fermeture d'auricule gauche (Tableau 33 : Coût des prothèses par rapport à la part des dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM pour les techniques de cardiologie interventionnelle). Comme nous nous y attendions, le coût des dispositifs Watchman et Amplatzer dépasse largement le coût moyen attribué aux dépenses pharmaceutiques dans le tarif d'un GHM (Figure 79 : Coût du dispositif Watchman par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM, Figure 80 : Coût du dispositif Amplatzer par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM).

GHM	Tarif GHM (€)	Coût attribué aux dépenses pharmaceutiques (28 % du GHM)	Prix Watchman	Coût Watchman > dépenses pharmacie	Prix Amplatzer	Coût Amplatzer > dépenses pharmacie
05C082	6649,14	1861,76	6120	4258,24	4850	2988,24
05K053	6201,16	1736,32	6120	4383,67	4850	3113,67
05K062	4237,18	1186,41	6120	4933,59	4850	3663,59
05K101	1514,60	424,09	6120	5695,91	4850	4425,91
05K102	3614,16	1011,96	6120	5108,03	4850	3838,03
05K103	6101,57	1708,44	6120	4411,56	4850	3141,56
05K104	7218,75	2021,25	6120	4098,75	4850	2828,75
05K192	10165,60	2846,37	6120	3273,63	4850	2003,63
05K212	8803,52	2464,98	6120	3655,01	4850	2385,01
05K222	4866,51	1362,62	6120	4757,38	4850	3487,38
05K241	2070,80	579,82	6120	5540,18	4850	4270,18
05K242	4095,32	1146,69	6120	4973,31	4850	3703,31
05K243	6868,64	1923,22	6120	4196,79	4850	2926,78
05K244	7373,93	2064,70	6120	4055,30	4850	2785,30
05M043	3897,13	1091,20	6120	5028,80	4850	3758,80
05M044	5874,14	1644,76	6120	4475,24	4850	3205,24
05M082	2329,10	652,15	6120	5467,85	4850	4197,85
10M022	2861,97	801,35	6120	5318,65	4850	4048,65
21M103	3696,67	1035,07	6120	5084,93	4850	3814,93
21M162	3282,86	919,20	6120	5200,80	4850	3930,80
23M102	2422,95	678,43	6120	5441,57	4850	4171,57
Moyenne	4959	1620	6120	5520	4850	4038

Tableau 33 : Coût des prothèses par rapport à la part des dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM pour les techniques de cardiologie interventionnelle

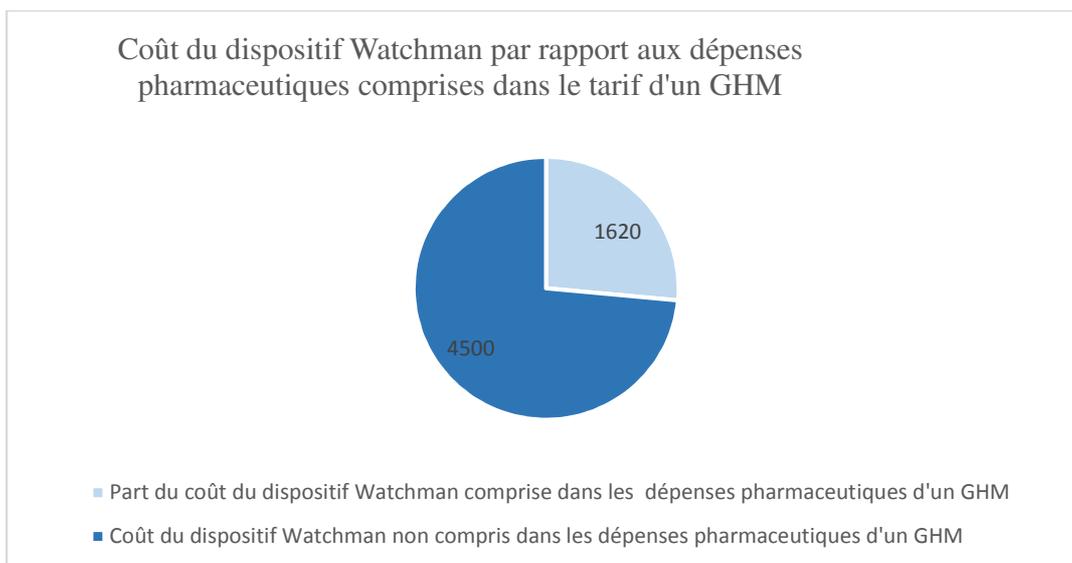


Figure 79 : Coût du dispositif Watchman par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM

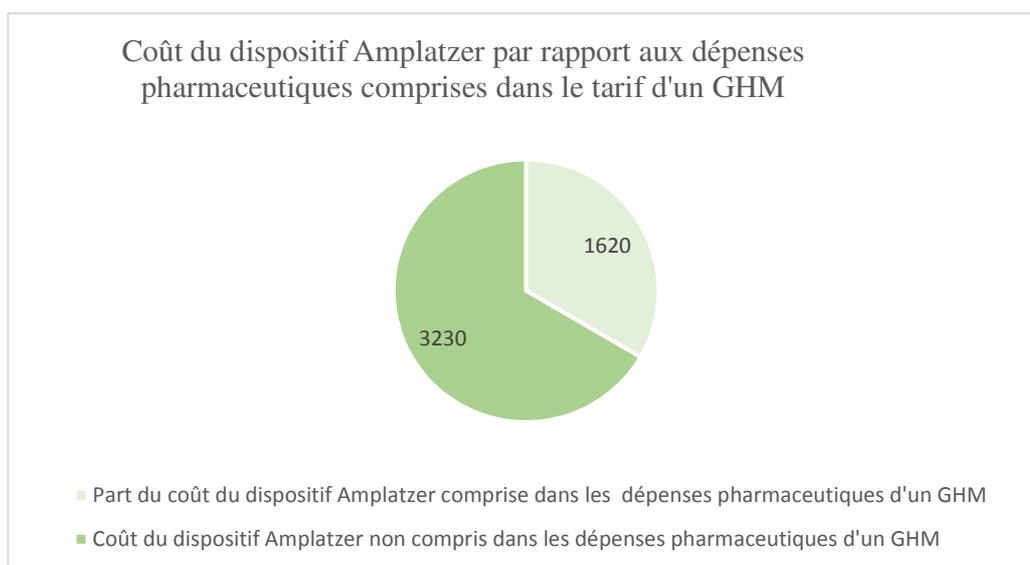


Figure 80 : Coût du dispositif Amplatzer par rapport aux dépenses pharmaceutiques comprises dans le tarif d'un GHM

En prenant en compte le coût total attribué aux dépenses pharmaceutiques dans le tarif d'un GHM, nous prenons en compte le coût attribué aux médicaments. Or, dans notre étude, nous avons évalué uniquement le coût relatif aux dispositifs médicaux et non celui relatif aux médicaments.

Nous avons donc cherché dans le référentiel des coûts MCO publié par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation)¹³⁵, le coût moyen alloué aux dispositifs médicaux implantables (DMI) non remboursés en sus pour chaque GHM de nos patients que nous avons comparé aux prix des dispositifs Watchman et Amplatzer (Tableau 34 : Part des dispositifs médicaux comprise dans le tarif de chaque GHM selon le référentiel des coûts MCO 2014.¹³⁶). Nous pouvons constater qu'en fonction du GHM auquel est rattaché le patient, la part des DMI varie de 0,3 % pour le 23M102 à 42 % pour le 05K222, ce qui entraîne une grande disparité de prise en charge, d'où la nécessité de créer un acte spécifique à cette procédure afin de lui rattacher un GHM particulier.

GHM	Tarif GHM (€)	Coût alloué aux DMI dans le GHM (ATIH) (€)	Part des DMI comprise dans GHM ⁽¹⁾	Prix du DMI Watchman	Prix du DMI Amplatzer
05C082	6649,14	252	3,80 %	6120	4850
05K053	6201,16	65	1,05 %	6120	4850
05K062	4237,18	99	2,34 %	6120	4850
05K101	1514,60	25	1,67 %	6120	4850
05K102	3614,16	68	1,87 %	6120	4850
05K103	6101,57	60	0,98 %	6120	4850
05K104	7218,75	54	0,75 %	6120	4850
05K192	10165,60	68	0,67 %	6120	4850
05K212	8803,52	1 388	15,77 %	6120	4850
05K222	4866,51	2 066	42,44 %	6120	4850
05K241	2070,80	137	6,59 %	6120	4850
05K242	4095,32	189	4,61 %	6120	4850
05K243	6868,64	219	3,18 %	6120	4850
05K244	7373,93	419	5,68 %	6120	4850
05M043	3897,13	22	0,57 %	6120	4850
05M044	5874,14	49	0,83 %	6120	4850
05M082	2329,10	12	0,52 %	6120	4850
10M022	2861,97	2	0,06 %	6120	4850
21M103	3696,67	2	0,06 %	6120	4850
21M162	3282,86	15	0,44 %	6120	4850
23M102	2422,95	7	0,30 %	6120	4850
Moyenne	4959	248	4,5 %	6120	4850

Tableau 34 : Part des dispositifs médicaux comprise dans le tarif de chaque GHM selon le référentiel des coûts MCO 2014.¹³⁶

Si l'on compare le coût des dispositifs de fermeture de l'AAG au tarif moyen des GHM, on se rend compte que le prix du dispositif dépasse le tarif moyen des GHM (Figure 81 : Coût des dispositifs Watchman et Amplatzer par rapport au tarif moyen des GHM).

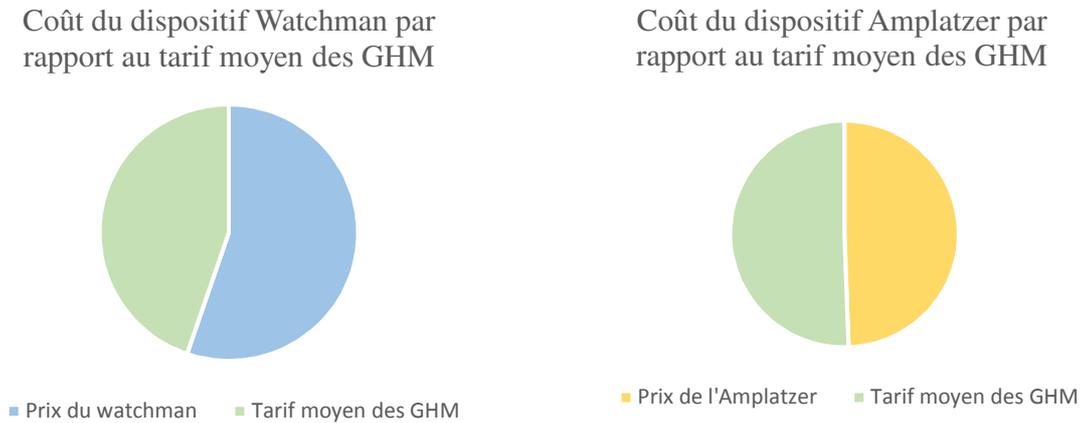


Figure 81 : Coût des dispositifs Watchman et Amplatzer par rapport au tarif moyen des GHM

Le surcoût de ces dispositifs est donc certain, d'autant plus que la part des DMI comprise dans le GHM représente moins de 5% du GHM (Figure 82 : Coût des dispositifs de fermeture de l'AAG par rapport à la part des DMI incluse dans les GHM).

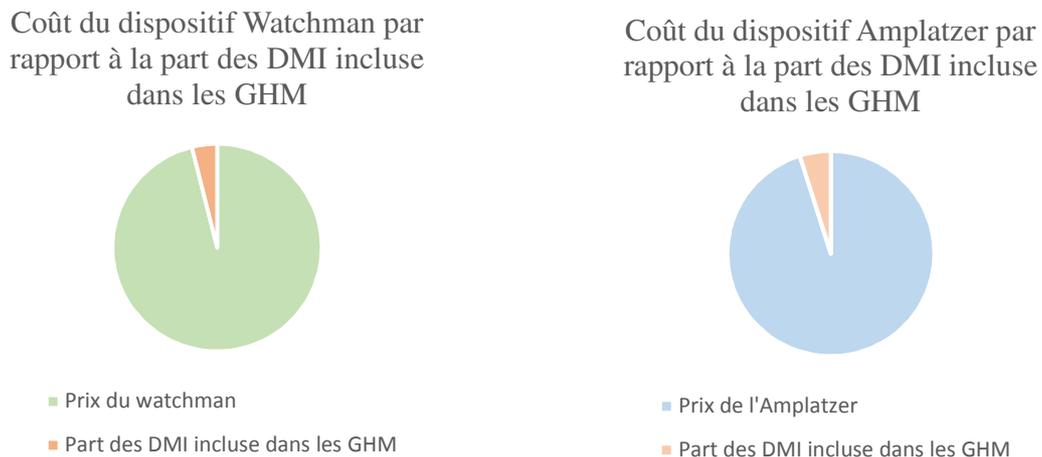


Figure 82 : Coût des dispositifs de fermeture de l'AAG par rapport à la part des DMI incluse dans les GHM

Le prix d'un dispositif de fermeture de l'auricule gauche (6120 € pour le dispositif Watchman et 4850 € pour le dispositif Amplatzer) dépasse largement la part des DMI comprise dans le tarif d'un GHM. Le coût non inclus dans le GHM représente donc un surcoût pour l'hôpital. Nous avons évalué le surcoût total engendré par les procédures réalisées avant l'inscription de ces dispositifs sur la liste en sus en déduisant du coût de l'implant Watchman ou Amplatzer la part des dépenses des DMI comprise dans le tarif du GHM concerné.

Calcul du coût du matériel utilisé non compris dans le tarif du GHM (= surcoût pour l'hôpital) :

S = Surcoût pour l'hôpital

$$S = P - \text{DMI}_{\text{GHM}}$$

2014) P = Prix du dispositif de fermeture de l'AAG

$$P_{\text{Ampl}} = 4850 \text{ €}$$

$$P_{\text{WatcH}} = 6120 \text{ €}$$

DMI_{GHM} = Coût alloué aux DMI pour chaque GHM (données issues du référentiel des coûts MCO)¹³⁶

Le coût de matériel non compris dans le prix du GHM avant le remboursement de ces dispositifs s'élève à **341424 €** pour les 47 patients implantés avec un dispositif Watchman (Tableau 35 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Watchman) et **80639 €** pour les 17 patients implantés avec un dispositif Amplatzer (Tableau 36 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Amplatzer), engendrant un surcoût global de 422 063 € pour l'hôpital.

GHM	Nombre de patients N	Prix du dispositif (€)	Prix des DMI compris dans le GHM	Coût moyen DMI non compris dans GHM (€) / patient	Coût moyen DMI non compris dans GHM (€) × N
05K053	1	6120	65	6 055	6055
05K062	1	6120	99	6 021	6021
05K101	5	6120	25	6 095	30475
05K102	25	6120	68	6 052	151300
05K103	7	6120	60	6 060	42420
05K212	2	6120	1388	4 732	9464
05K222	6	6120	2066	4 054	24324
05K241	2	6120	137	5 983	11966
05K242	6	6120	189	5 931	35586
05K243	1	6120	219	5 901	5901
05K244	1	6120	419	5 701	5701
05M043	1	6120	22	6 098	6098
23M102	1	6120	7	6113	6113
Total					341424
Surcoût moyen					5334,7

Tableau 35 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Watchman

GHM	Nombre de patients N	Prix du dispositif (€)	Prix des DMI compris dans le GHM	Coût moyen DMI non compris dans GHM (€) / patient	Coût moyen DMI non compris dans GHM (€) × N
05K101	2	4850	25	4 825	9650
05K102	4	4850	68	4 782	19128
05K241	1	4850	137	4 713	4713
05K242	7	4850	189	4 661	32627
05M082	1	4850	12	4 838	4 838
10M022	1	4850	2	4 848	4 848
21M162	1	4850	15	4 835	4 835
Total					80639
Surcoût moyen					4743

Tableau 36 : Coût des DMI non compris dans le GHM dispositif Amplatz

L'inscription de ces dispositifs sur la liste LPPr était très attendue pour que tous les patients éligibles puissent bénéficier de cette intervention innovante sans entraîner de surcoût pour l'hôpital.

- Economie attendue suite au remboursement des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche

Suite à l'inscription de ces dispositifs sur la liste LPPr et la création de l'acte spécifique « fermeture auricule », le tarif du GHM 05K24 rattaché à cet acte a été modifié. On aurait pu s'attendre à une diminution importante du tarif de ce GHM, mais la différence n'est que de 108,4 € pour le grade 1 ; 53,6 € pour le grade 2 ; 338,4 € pour le grade 3 et 103,6 € pour le grade 4 (Tableau 37 : Evolution du tarif des GHM entre le 1er mars 2016 et le 1er mars 2017). Nous constatons qu'il n'y a plus de borne basse à partir du 1^{er} Mars 2017 et que la borne haute a été réduite à 4 jours afin de favoriser les courts séjours.

GHM	Tarif plein du GHS		Seuil Bas		Seuil Haut		Forfait Séjour EXB		Tarif Jour EXB		Tarif Jour EXH	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
05K241	2070,8	1962,43	2	-	7	4	0	-	288,68	-	101,99	95,16
05K242	4095,32	4041,7	0	-	17	13	0	-	0	-	78,06	63,81
05K243	6868,64	6530,22	6	6	51	52	2773,32	-	0	829,51	63,15	105,72
05K244	7373,93	7270,28	7	7	59	59	505,29	-	0	246,69	230,73	293,36

Tableau 37 : Evolution du tarif des GHM entre le 1er mars 2016 et le 1er mars 2017

Nous avons donc calculé le nouveau tarif des DMI compris dans le GHM suite à la baisse du tarif observé à compter du 1^{er} mars 2017 (Tableau 38 : Prix des DMI compris dans le tarif GHM des patients implantés après le remboursement des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche).

GHM	Nombre de patients	Tarif GHM 2017	Part des DMI comprise dans le GHM Cf Tableau 23	Prix DMI compris dans le tarif GHM ⁽¹⁾
05C082	1	6649,14	3,8 %	252
05K102	1	3550,20	1,87%	66,4
05K212	1	8803,52	15,77%	1388,3
05K241	4	1962,43	6,59 %	129
05K242	13	4041,7	4,61 %	186
05K243	3	6530,22	3,18 %	208
05K244	1	7270,2	5,68%	412,9
05M044	1	5874,14	0,83 %	49
21M103	2	3696,67	0,06%	2
Moyenne				212,2

⁽¹⁾Prix DMI compris dans le tarif GHM = Tarif GHM 2017 × Part DMI comprise dans GHM

Tableau 38 : Prix des DMI compris dans le tarif GHM des patients implantés après le remboursement des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche

Le prix moyen remboursé pour les DMI dans le tarif GHM est de 212,2 €. Or nous avons vu précédemment que le prix des DMSUU utilisés pendant l'intervention s'élevait à 262 € (Tableau 32 : Liste et prix du matériel utilisé au cours d'une procédure de fermeture de l'AAG). La part allouée aux DMI couvre à peine les dépenses relatives aux DMSUU.

Avant le remboursement de ces dispositifs, l'hôpital était perdant à chaque procédure. Depuis le remboursement, l'hôpital n'est plus perdant mais nous ne sommes pas bénéficiaires.

V.2.3.5 Coût moyen de séjour d'une fermeture de l'AAG

Pour calculer le coût moyen total de séjour, nous avons additionné les différents coûts calculés précédemment :

- Le tarif moyen des GHM
 - Le surcoût des séjours dépassant la borne haute (S_{BH})
 - Le surcoût des séjours passés en services de réanimation, SI et SC ($S_{réa, SI, SC}$)
 - Le surcoût du dispositif Amplatzer (S_{Ampl})
 - Le surcoût du dispositif Watchman (S_{watch})
 - Nous avons déduit la valorisation des séjours de durée inférieure à la borne basse (V_{BB})
- Avant remboursement (Tableau 39 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG)

	Tarif GHM	S_{BH}	($S_{réa, SI, SC}$)	S_{watch}	S_{Ampl}	V_{BB}	Total
Total	248 480	519	15 475	341 424	80 639	12 723	673 813
Moyenne	3 882	8	242	5 335	4743	199	8972

Tableau 39 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG avant remboursement

Le coût moyen de séjour d'un patient ayant été implanté avant le remboursement de ces dispositifs est de 8972 €. La part majoritaire de ce CMS est représenté par le coût des dispositifs Watchman et Amplatzer (Figure 83 : Répartition du CMS d'une procédure de fermeture percutanée de l'AAG). Le coût relatif au dispositif Amplatzer est inférieur à celui du dispositif Watchman pour deux raisons : le prix d'achat est inférieur et l'échantillon de patients implantés était plus petit. Le coût relatif aux séjours de durée supérieure à la borne haute du GHM et aux séjours passés en service de réanimation, SI et SC est négligeable face au tarif du GHM et au prix des dispositifs.

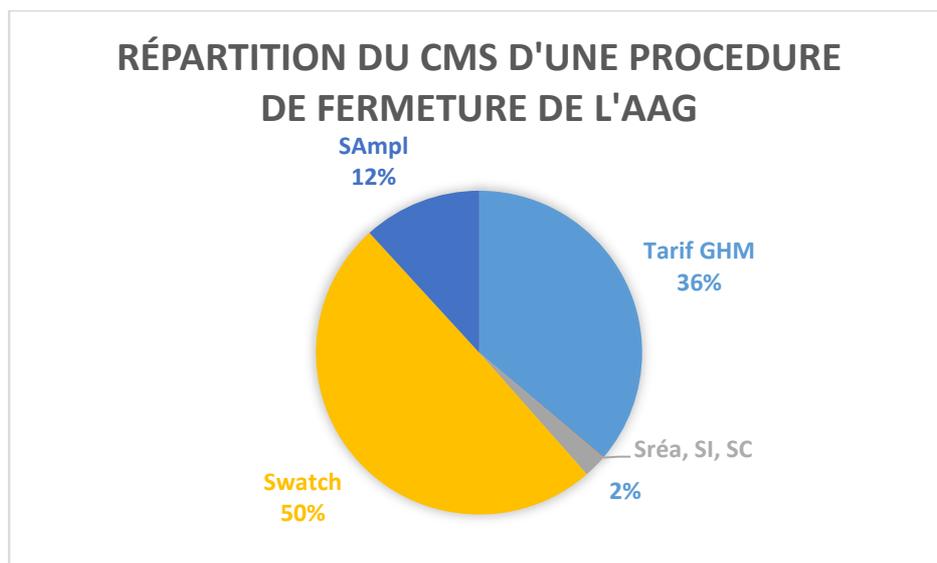


Figure 83 : Répartition du CMS d'une procédure de fermeture percutanée de l'AAG

- Après remboursement (Tableau 40 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG après remboursement)

	Tarif GHM	S _{BH}	(S _{réa} , SI, SC)	S _{swatch}	S _{Ampl}	V _{BB}	Total
Total	121 836	102	6 243	0	0	12 723	115 458
Moyenne	4 512	4	231	0	0	471	4 276

Tableau 40 : CMS d'une fermeture percutanée de l'AAG après remboursement

Le coût moyen de séjour d'un patient implanté depuis le remboursement de ces dispositifs est de 4 276€. Le remboursement de ces dispositifs permet d'économiser en moyenne 4296 € par procédure.

V.2.4 Promotion du bon usage et du respect des indications

Comme nous l'avons vu précédemment, le remboursement à taux plein des DMI inscrit sur la liste en sus de la T2A est conditionné par le respect des indications d'utilisation définies par la liste LPPr. Le rôle de la pharmacie est de s'assurer du bon usage des DMI onéreux car les dossiers peuvent faire l'objet de contrôles par l'assurance maladie, et des sanctions financières sont possibles en cas de non-respect des indications. Nous avons donc rédigé une ordonnance de bon usage à remplir par le médecin après chaque intervention pour assurer d'une part la traçabilité des dispositifs implantés et d'autre part, le respect des indications d'utilisation.

Pour rédiger cette ordonnance, nous avons repris les principaux critères du remboursement exigés dans l'arrêté du 16 juin 2016 portant inscription des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale :

- Le respect des indications :
 - Renseignement de la valeur du score CHA₂DS₂_vasc pour évaluer le risque thromboembolique.
 - Renseignement de la cause de contre-indication aux ACO avec l'identification du médecin ayant contre-indiqué les ACO et la valeur du score HAS_BLED.
- Le respect de la composition des équipes
- Un espace réservé à un argumentaire pour les interventions hors AMM.
- Une case assurant l'envoi des données au sein du registre FLAAC 2

Nous nous devons d'être rigoureux quant à la sélection des patients, le respect des indications et de l'environnement technique. Bien que ces informations soient disponibles dans le dossier patient informatisé Axigate, le retour de l'ordonnance de bon usage à la pharmacie après chaque implantation nous permettra de vérifier si les indications sont respectées et de demander des informations et un argumentaire complémentaire à l'opérateur en cas de litige. Le dossier patient doit être le plus complet possible en cas de contrôle pas l'ARS.

Une réunion de travail initiée par l'ARS est prévue pour harmoniser les pratiques entre les 4 centres habilités à réaliser cette procédure dans la région PACA : l'AP-HM, l'hôpital Saint Joseph, la

clinique Clairval et l'institut Arnault Tzanck. Nous proposerons cette ordonnance de bon usage à l'ARS pour la diffuser aux autres établissements :

	FICHE DE BON USAGE D'UN D.M.I FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
---	---	--

ORDONNANCE DISPOSITIF DE FERMETURE PERCUTANEE DE L'AURICULE GAUCHE

Date de l'intervention :

Prescripteur	COLLER ETIQUETTE PATIENT
Nom du médecin :	
Hôpital : Timone	
Service :	
UF :	
Téléphone :	

<small>INDICATIONS</small>
<input type="checkbox"/> FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA ₂ DS ₂ _vasc ≥ 4 Score CHA ₂ DS ₂ _vasc :
<input type="checkbox"/> Contre-indication aux ACO : Cause : Nom et spécialité du médecin ayant contre-indiqué les ACO : Score HAS_BLEED :
<small>HORS INDICATIONS</small>
<input type="checkbox"/> FA non valvulaire ou valvulaire à risque thromboembolique modéré : Justification :
<small>REMARQUE</small>
<input type="checkbox"/> Patient sélectionné suite à une discussion pluridisciplinaire <input type="checkbox"/> Intervention réalisée par un médecin ayant suivi une formation théorique et pratique <input type="checkbox"/> Intervention réalisée en présence d'un cardiologue échographiste <input type="checkbox"/> Intervention réalisée en présence d'un anesthésiste-réanimateur <input type="checkbox"/> Données de l'intervention transmises au sein du registre FLAAC 2

Etiquettes de traçabilité du Dispositif Médical :

A recommander

A régulariser

Date de la commande :

Signature :

Cette ordonnance devrait nous permettre de s'assurer du respect des indications dans le cadre du bon usage pour bénéficier de remboursement de ces dispositifs à 100%.

DISCUSSION

L'occlusion percutanée de l'AAG est une alternative qui a fait ses preuves dans la prévention des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de FA non ou mal anti coagulés en raison d'une contre-indication aux ACO. En raison de son coût élevé, les indications sont restreintes et le nombre de patients éligibles à cette technique est évalué entre 10 000 et 30 000. Seulement 4 établissements sont autorisés à réaliser cette procédure dans toute la région PACA, dont l'AP-HM. La non-infériorité de cette technique par rapport aux AVK a pu être démontrée au cours d'essais cliniques randomisés, mais aucune étude actuelle ne l'a comparé aux AOD. Certaines causes de contre-indications aux AVK telles qu'un INR labile, des interactions médicamenteuses ou la perte d'autonomie des patients n'empêchent pas un traitement par AOD qui a pour avantages d'être moins contraignant concernant les modalités de suivi et d'interaction alimentaire ou médicamenteuse. Cependant, les contre-indications les plus fréquentes aux AVK étant d'ordre hémorragique, les AOD sont également concernés et la seule alternative pour la prévention des évènements thromboemboliques chez ces patients reste la fermeture percutanée de l'auricule gauche.

Nous avons référencé à l'AP-HM les deux dispositifs de fermeture de l'auricule commercialisés sur le marché Français. Les opérateurs habilités à réaliser cette procédure ont une approche différente en raison de l'appartenance à deux spécialités différentes (cardiologie interventionnelle et rythmologie), expliquant que l'on ait référencé les deux dispositifs à l'AP-HM. Les opérateurs du service de cardiologie interventionnelle utilisent le dispositif Watchman de la société Boston Scientific dont la technique de pose est un peu plus complexe mais plus fiable avec un moindre risque de migration de la prothèse. L'intervention nécessite une préparation rigoureuse et une anticipation grâce aux images de l'auricule gauche obtenues par scanner. Les opérateurs du service de rythmologie sont très à l'aise avec la ponction trans-septale de par leur discipline. Ils travaillent sous scopie simple plutôt que sous scanner, et préfèrent utiliser le dispositif Amplatzer de la société Saint Jude Médical qui est plus facile à déployer notamment dans les auricules peu profonds. Lorsque la demande de référencement a été faite par le chef de service de cardiologie interventionnelle en 2013, le COSEPS l'a accepté pour un nombre limité de procédures en raison du prix élevé et du non remboursement de ces dispositifs.

Le remboursement de ces dispositifs depuis juin 2016 devrait permettre de traiter tous les patients éligibles, mais pour pouvoir bénéficier du remboursement à taux plein par l'assurance maladie, nous devons nous assurer que nos pratiques soient conformes à la réglementation.

Dans un premier temps, nous avons vérifié si l'hôpital de la Timone disposait d'un environnement technique adapté à la réalisation de cette intervention. Notre établissement dispose en effet de plateaux techniques de cardiologie et de chirurgie cardiaque et de matériel adapté à la réalisation de cette procédure (ETO, fluoroscopie, dosage de l'ACT...). Un autre point important est de respecter la composition des équipes imposée par l'arrêté portant inscription de ces dispositifs sur la liste en sus. Les opérateurs nous ont fait part de leur difficulté à réunir notamment un cardiologue échographiste et un anesthésiste qualifié, nécessitant de prévoir l'intervention à l'avance et rendant impossible une intervention en urgence. Les opérateurs ont besoin d'être guidés par le cardiologue échographiste lors du largage final du dispositif, et tout changement de personnel peut affecter le bon déroulement de l'intervention. Le nombre d'opérateurs habilités à réaliser cette technique est limité, et seulement 4 médecins ayant bénéficié de la formation spécifique imposée par la réglementation le sont dans notre établissement.

Dans un deuxième temps, nous avons fait une étude rétrospective des 91 patients implantés dans notre établissement entre 2013 et Mars 2017 afin d'analyser les caractéristiques cliniques, les modalités de sélection des patients, le profil de sécurité et d'efficacité ainsi que le traitement anti thrombotique instauré en post-intervention.

Les caractéristiques des patients implantés dans notre établissement sont proches de celles observées dans les études cliniques pilotes avec des tendances communes, notamment concernant l'âge élevé, la présence de facteurs de risque et comorbidités cardiovasculaire (HTA, diabète, maladies vasculaires) et le sex-ratio au profit du sexe masculin. Il n'y a pas vraiment d'explications rationnelles au fait que les hommes soient plus nombreux à bénéficier de cette technique, si ce n'est une question de gabarit plus compliqué chez les femmes âgées de faible poids et d'anatomie plus complexe.

La réglementation impose que la sélection des patients fasse l'objet de RCP pluridisciplinaire pour poser l'indication et valider la contre-indication aux ACO. Notre établissement n'a pas encore mis en place de RCP formalisée en raison du faible nombre de patients

éligibles à cette technique, mais l'avis du spécialiste ayant adressé le patient et contre-indiqué l'anti coagulation orale est présent dans les dossiers médicaux.

Les indications de la liste LPPr reposent sur un risque thromboembolique élevé ($CHA_2DS_2_vasc \geq 4$) et une contre-indication formelle et définitive aux ACO. Nous avons recherché si les indications avaient été respectées pour les 91 patients implantés dans notre établissement. Nous avons constaté que les patients pris en charge avaient effectivement un risque thromboembolique très élevé avec un score $CHA_2DS_2_vasc$ moyen supérieur à celui des études cliniques, excepté pour 10 patients qui n'auraient théoriquement pas dû être implantés en raison d'un risque thromboembolique modéré. Tous nos patients présentaient un risque très important de saignements avec un score HAS_BLED moyen supérieur à celui observé dans les études cliniques et une contre-indication formelle aux ACO. La prise en charge des 10 patients ne répondant pas aux indications est discutable au regard du rapport bénéfice-risque favorable en raison d'antécédents majeurs de saignements rendant compliquée une prise en charge anti thrombotique. Les indications de la liste LPPr sont plus restrictives que les indications proposées par la société Européenne de Cardiologie qui tolère un risque thromboembolique modéré avec un score $2 \leq CHA_2DS_2_vasc \leq 4$. Ceci explique que le nombre de procédure en France sur l'année 2016 soit 6 fois moins élevé qu'en Allemagne, et 100 fois moins élevé qu'aux Etats-Unis ou cette technique est une réelle alternative aux ACO.

Concernant le taux de succès et de complications, nos résultats sont meilleurs que l'étude clinique PROTECT AF mais moins bons que ceux du registre le plus récent Ewolution. Les échecs de pose ont été observés au cours des premières procédures, chez des patients présentant une morphologie particulièrement complexe de l'auricule gauche, et avec le recul et l'expérience, les opérateurs ne prendraient plus le risque d'intervenir dans ce type d'auricules. Nous pouvons expliquer le taux plus important de complications dans notre cohorte par la sélection des patients qui étaient à plus haut risque thromboembolique et hémorragique et donc de base plus fragile que dans le registre Ewolution. Les trois complications les plus fréquentes et les plus graves sont la migration de la prothèse, le risque de thrombose de dispositif et le risque d'épanchement péricardique en cas de perforation de l'auricule gauche. Le taux de complications majeures dans notre cohorte était inférieur à 5 % ce qui reste acceptable au vu des résultats précédents obtenus dans les études cliniques les plus anciennes.

Lors du suivi à un an des patients implantés, un taux non négligeable de décès a été observé. Ces décès n'étaient pas corrélés à la procédure en elle-même mais aux comorbidités associées (cancer, cirrhose...). On peut se poser la question de la pertinence de réaliser cette procédure qui nécessite une anesthésie générale, chez des patients fragilisés qui présentent des pathologies graves associées. Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas cette intervention chez des patients atteints de lourdes maladies, mais il serait judicieux de réserver cette procédure à des patients ayant une espérance de vie de plus d'un an.

Un autre paramètre important correspondant à l'objectif initial de la procédure est de vérifier si le traitement anticoagulant a pu être arrêté et qu'une thérapie anti thrombotique a été mise en place en post-intervention pour éviter la formation d'un thrombus sur le dispositif pendant la période d'endothélisation. Les patients éligibles à cette technique présentent de nombreux facteurs de risque et comorbidités cardiovasculaires associées, rendant difficile l'harmonisation du traitement anti thrombotique instauré après la procédure. Il n'y a pas de référentiels concernant le traitement anti thrombotique instauré en post-intervention, et les schémas divergent d'une étude clinique à une autre. Ce que nous avons observé dans notre cohorte est que la majorité des patients sans maladies vasculaires associées bénéficiaient d'une simple monothérapie antiagrégante plaquettaire. Le traitement était adapté au cas par cas pour les autres patients, avec la nécessité de poursuivre une anticoagulation orale ou injectable pendant 45 jours pour quelques cas particuliers (valvulopathie, cancer, embolie pulmonaire). Au bout de 6 mois post-intervention, tous les patients ayant été implantés avec succès ont pu arrêter leur traitement ACO, confirmant le bénéfice de la technique.

Un dernier point imposé par la réglementation consiste à envoyer les données des patients implantés au sein du registre FLAAC 2 coordonné par le CIC Henri Mondor afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de la technique, et de documenter le schéma du traitement anti thrombotique instauré en post-intervention dans la vie réelle. Cette modalité de suivi n'était pas connue des opérateurs, nous les en avons informés.

D'un point de vue pharmaco économique, nous avons analysé et comparé les durées moyennes de séjours aux données nationales du PMSI. Nos données sont proches des données nationales et parmi les divergences observées, les durées de séjours sont principalement inférieures aux durées de

séjours moyennes du PMSI. Le nombre de jours passés en service de réanimation, soins intensifs ou surveillance continue est très faible, confirmant le faible taux de complications observés dans les suites de l'intervention.

L'un des principaux avantages du remboursement est d'avoir entraîné la création d'un acte spécifique à la fermeture de l'auricule gauche auquel est désormais rattaché un GHM particulier. Avant la création de cet acte, il n'y avait pas de GHM spécifique à une fermeture de l'auricule et c'était le diagnostic principal autre qui définissait le GHM, ce qui rendait difficile la codification par le DIM. Ce système entraînait de grande disparité de prise en charge puisque la part des DMI non facturables en sus variait énormément d'un GHM à l'autre. Le tarif du GHM associé à une fermeture de l'auricule a baissé suite au remboursement de ces dispositifs, donc si l'hôpital n'est plus perdant à réaliser ce type d'intervention, il n'est pas gagnant mais le remboursement équilibre les dépenses. La réalisation de ce type de procédures innovantes reste un atout pour notre hôpital à vocation universitaire et même si le coût immédiat de l'intervention est très élevé, des études pharmaco-économiques ont montré que la procédure devenait plus rentable qu'un traitement ACO au bout de 5 ans par rapport aux AOD et 10 ans par rapport aux AVK.¹⁵⁰

Le fait que ces dispositifs n'aient pas été remboursés jusqu'en juin 2016 était un frein au développement de la technique en France. Nous nous attendions à une augmentation significative du nombre de patients implantés suite à leur inscription sur la liste LPPr, ce qui n'a pas été le cas jusqu'à présent. En effet, le nombre de patients implantés par mois dans les 9 premiers mois suivant le remboursement de ces dispositifs est identique à celui observé avant le remboursement (2 patients / mois en moyenne). Nous pouvons expliquer cette limitation à l'essor de la technique en France par la restriction des indications comparativement aux pays étrangers, la méconnaissance de la technique par les cardiologues de ville, et les contraintes logistiques de l'intervention. Nous espérons pouvoir atteindre le seuil minimum de 25 procédures sur douze mois d'ici 2019 fixé par l'arrêté relatif au remboursement de ces dispositifs.

Dans le cadre du contrat de bon usage, le rôle de la pharmacie est de s'assurer du respect des indications décrites sur la liste LPPr lors de la traçabilité des dispositifs utilisés. Nous avons pu identifier que le point négatif de notre établissement était l'absence de RCP formalisée lors de la sélection des patients. Pour pallier à ce manque, nous avons rédigé une ordonnance de bon usage

permettant aux prescripteurs de renseigner la spécialité et le nom du médecin ayant posé la contre-indication aux ACO ainsi que la valeur du score HAS_BLED d'évaluation du risque hémorragique. Le médecin doit également renseigner dans cette fiche la valeur du score CHA₂DS₂_vasc avec la possibilité de rédiger un argumentaire en cas du non-respect des indications, en confirmant que la procédure a été réalisée par un médecin habilité, en présence d'un anesthésiste et d'un échographiste, et que les données de l'intervention ont bien été envoyées au sein du registre FLAAC 2.

CONCLUSION

La fermeture percutanée de l'auricule gauche permet aux patients atteints de FA ne pouvant recevoir d'anticoagulation orale de bénéficier d'un moyen de prévention efficace contre les évènements thromboemboliques. Nous avons plus de 15 ans de recul sur cette technique depuis la première utilisation du dispositif PLATOO en Allemagne en 2001. La sécurité de cette intervention est en amélioration constante dans les études cliniques récentes, en rapport avec l'expérience et la courbe d'apprentissage des opérateurs. Le bénéfice apporté par cette technique a conduit à l'inscription des dispositifs de fermeture de l'auricule gauche sur la liste LPPr à compter du 21 juin 2016. Les avantages de cette procédure par rapport à une anticoagulation au long cours concernent aussi bien la médecine de ville que le secteur hospitalier. En effet, cet acte permet de réduire les examens biologiques et les consultations auprès du médecin traitant nécessaires pour équilibrer un traitement par AVK. Au niveau hospitalier, cette technique permet de réduire les accidents iatrogènes et les AVC liés au mésusage des anticoagulants, ce qui se traduit par une diminution des admissions aux urgences et dans les services d'hospitalisation, et par la réduction de la consommation de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang administrés en cas d'hémorragies majeures. L'arrivée des AOD n'a pas concurrencé cette technique car ils sont également concernés par les contre-indications d'ordre hémorragiques relatives aux AVK.

L'hôpital de la Timone fait partie des 63 centres habilités à réaliser cette procédure en France, de par son activité de cardiologie interventionnelle et ses compétences dans la ponction trans-septale. Le développement de technologies innovantes au sein de l'AP-HM valorise notre établissement et favorise sa différenciation en termes de centre de référence dans le domaine des cathétérismes vasculaires diagnostiques et interventionnels à l'échelle régionale.

Notre rôle en tant que pharmaciens est d'assurer la dispensation et la traçabilité de ces dispositifs onéreux remboursés en sus de la T2A tout en promouvant leur bon usage afin de bénéficier de leur remboursement à taux plein par l'assurance maladie. Il est également important de collaborer avec les médecins du DIM et de les informer de l'inscription d'un nouveau dispositif sur la liste en sus pour que la codification soit faite correctement afin de bénéficier du remboursement. Nous participons également au suivi des matériovigilances afin de surveiller l'apparition d'évènements indésirables nouveaux qui n'ont pas été observés dans les études cliniques.

ANNEXES

Certificate

Design Examination

No. CE 82311



Issued to:

Atritech, Inc.
a subsidiary of Boston Scientific Corp.
5905 Nathan Lane
Plymouth
Minnesota
55442
USA

In respect of:

WATCHMAN® LAA Closure Technology

On the basis of our examination under the requirements of Council Directive 93/42/EEC, Annex II, Section 4.
For and on behalf of BSI, a Notified Body for the above Directive (Notified Body Number 0086):

Gary Fenton, Global Assurance Director

First Issued: 5 Oct 2005

Date: 14 Aug 2012

Expiration Date: 4 Oct 2015

Page: 1 of 4

Conditions of Approval

Validity of this certificate is conditional on the quality system being maintained to the requirements of the Directive.

raising standards worldwide™



Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: +44 (0)845 080 9000

BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7805321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL UK. A member of the BSI Group of Companies.

PS/0250112/840

Certificate

Supplementary Information to CE 82311

Issued to:
Atritech, Inc.
a subsidiary of Boston Scientific Corp.
Plymouth
USA

Product: WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure Technology

WATCHMAN® Product family

UPN	Catalogue Numbers	Description	
		Implant Diameter (mm)	Delivery System Catheter OD
M635WS21060	WS-2106	21 mm	12 Fr
M635WS24060	WS-2406	24 mm	12 Fr
M635WS27060	WS-2706	27 mm	12 Fr
M635WS30060	WS-3006	30 mm	12 Fr
M635WS33060	WS-3306	33 mm	12 Fr

First Issued: 5 Oct 2005
Expiration Date: 4 Oct 2015

Date: 14 Aug 2012

Page: 2 of 4

raising standards worldwide™



Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: +44 (0)845 080 9000
BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7805321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL UK. A member of the BS Group of Companies.

5/10/2012 14:00

Certificate

Supplementary Information to CE 82311

Issued to:
Atritech, Inc.
a subsidiary of Boston Scientific Corp.
Plymouth
USA

WATCHMAN® Access System, an accessory to the WATCHMAN® LAA Closure Technology

UPN	Catalogue Numbers	Description		
		Configuration	Sheath OD	Sheath Working Length
M635TS10060	TS-1006	Single Curve	14 Fr	75 cm
M635TS20060	TS-2006	Double Curve	14 Fr	75 cm
M635TS40060	TS-4006	Anterior Curve	14 Fr	75 cm

WATCHMAN® Obturator, an accessory to the WATCHMAN® LAA Closure Technology

UPN	Catalogue Numbers	Diameter	Length
M6350B10010	OB-1001	12 Fr	85 cm

First Issued: 5 Oct 2005
Expiration Date: 4 Oct 2015

Date: 14 Aug 2012

Page: 3 of 4

raising standards worldwide™



Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: +44 (0)845 080 9000
BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7805321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, UK. A member of the BSI Group of Companies.

PA02/0012/013

Certificate

Supplementary Information to CE 82311

Issued to:
Atritech, Inc.
a subsidiary of Boston Scientific Corp.
Plymouth
USA

History of Certificate

Date	Reference Number	Action
05 October 2005	10055387	First issue
22 May 2009	10105339	Replace the current product with the Gen 2.5 short in the Gen 4 delivery system. Add Access System with reverse curve.
24 September 2009	10109663	Add the originally approved products back to the certificate with updated catalogue numbers
16 August 2010	10114039	Access System line extension adding anterior curve; reviewed and added the Obturator implant placement assistance device as an optional accessory to the access system
29 September 2010	10117981	5 yr Renewal of certificate
11 November 2011	10130157	Change manufacturing location to: Atritech, Inc. a subsidiary of Boston Scientific Corp. 5905 Nathan Lane Plymouth Minnesota 55442 USA
14 August 2012	10135991	Expand clinical indication of the Watchman LAA Closure Device to include patients who have a contraindication to anticoagulation therapy. UPN numbers were added.

First Issued: 5 Oct 2005

Date: 14 Aug 2012

Expiration Date: 4 Oct 2015

Page: 4 of 4

raising standards worldwide™



Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: +44 (0)845 080 9000
BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7825321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL UK. A member of the BSI Group of Companies.

BSI/2011/2642

ANNEXE 2 : ARRETE DU 16 JUIN PORTANT INSCRIPTION DU DISPOSITIF WATCHMAN SUR LA LISTE LPPR

21 juin 2016

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 19 sur 101

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 16 juin 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

NOR : AFSS1616719A

Le ministre des finances et des comptes publics et la ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de sécurité sociale et notamment ses articles L. 165-1 à L. 165-5 et R. 165-1 à R. 165-30 ;
Vu l'avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Au titre III de la liste des produits et prestations remboursables, chapitre 1^{er}, section 1, sous-section 2, paragraphe 9 « Implant exovasculaire », est ajoutée la rubrique suivante :

CODE	NOMENCLATURE
3110611	<p style="text-align: center;">Société BOSTON SCIENTIFIC S.A.S. (BOSTON)</p> <p>Implant exovasculaire, fermeture AAG, BOSTON, WATCHMAN.</p> <p style="text-align: center;">1. Description</p> <p>Le dispositif de fermeture transcathéter de l'appendice auriculaire gauche (AAG) WATCHMAN est un système non résorbable, en forme de parapluie, de structure monobloc auto expansible, à base de nitinol. Il est muni d'une membrane perméable en polyester sur sa partie proximale destinée à servir de tamis pour empêcher la migration d'éventuel thrombus intra-auriculaire.</p> <p>Le dispositif WATCHMAN est conditionné avec le système de mise en place (cathéter) sur lequel il est préchargé. Après avoir été déployé et jusqu'à son relargage, le dispositif peut être si nécessaire réintroduit dans la gaine, repositionné ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal.</p> <p style="text-align: center;">2. Indication</p> <p>Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂-DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).</p> <p>La fermeture transcathéter de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche.</p> <p style="text-align: center;">3. Modalités de prescription et d'utilisation</p> <p style="text-align: center;">3.1. Environnement technique</p> <p>Les établissements doivent être autorisés à proposer les activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1, 2 ou 3. Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.</p> <p>Les établissements doivent disposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des techniques d'échographie trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables pour guider l'implantation du dispositif dans la salle d'intervention. L'utilisation de l'angiographie seule n'est pas recommandée ; - d'une technique de dosage de l'ACT (activated coagulation time) dans l'établissement. <p style="text-align: center;">3.2. Composition des équipes</p> <p>Doivent être présents en salle d'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels) dont au moins 1 ayant acquis une compétence dans la ponction transseptale ; 1 cardiologue échographiste ; 1 anesthésiste-réanimateur ; 2 infirmières. <p>Une formation spécifique dédiée pour chacun des dispositifs implantés par le centre est indispensable pour tous les opérateurs, incluant une formation théorique et sur simulateur proposée par le fabricant du dispositif, une formation théorique initiale dans un centre habilité et une formation pratique par accompagnement (avec au moins 5 patients).</p>

CODE	NOMENCLATURE
	<p>3.3. Sélection des patients</p> <p>La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée de façon multidisciplinaire et doit inclure obligatoirement l'avis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient ; - du spécialiste qui réalisera l'acte ; - des spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants ; - d'un anesthésiste-réanimateur. <p>En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée en particulier d'un neurologue, d'un gériatre et d'un interniste.</p> <p>3.4. Bilan préopératoire</p> <p>Un scanner cardiaque et/ou une échographie transoesophagienne (ETO) doivent être réalisés afin d'explorer l'anatomie de l'AAAG et confirmer l'absence de thrombus intracardiaque (si possible dans les 48 heures précédant l'implantation).</p> <p>3.5. Volume d'activité</p> <p>Un seuil de 25 implantations par an et par centre doit être atteint d'ici à 3 ans.</p> <p>3.6. Modalité de suivi du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement antiagrégant antiplaquettaire post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée (au minimum de 6 mois) doivent être discutés et validés au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient. - contrôle « pré-sortie » avec échographie trans-thoracique de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse). - suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) par ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention et par échographie trans-thoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardiovasculaire. <p>4. Références prises en charge</p> <p>EN M635WS21060 (diam 21), EN M635WS24060 (diam 24), EN M635WS27060 (diam 27), EN M635WS30060 (diam 30), EN M635WS33060 (diam 33). Date de fin de prise en charge : 30 juin 2021.</p>

Art. 2 – Le présent arrêté prend effet à compter du treizième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 3 – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 16 juin 2016.

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*

C. CHOMA

*Le ministre des finances
et des comptes publics,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

ANNEXE 3 : TARIF DE REMBOURSEMENT DU DISPOSITIF WATCHMAN

21 juin 2016

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 89 sur 101

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Avis relatif au tarif et au prix limite de vente au public en euros TTC du dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN visé à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

NOR : AFSS1616721V

En application de la convention entre le comité économique des produits de santé et la société BOSTON SCIENTIFIC SAS, le tarif et le prix limite de vente au public en € TTC (PLV) du produit visé ci-dessous sont fixés comme suit :

CODE	DÉSIGNATION	TARIF actuel en € TTC	PLV ACTUEL en € TTC	TARIF EN € TTC à compter du 20 décembre 2017	PLV EN € TTC à compter du 20 décembre 2017	TARIF EN € TTC à compter du 21 juin 2019	PLV EN € TTC à compter du 21 juin 2019
3110611	Implant exovasculaire, fermeture AAG, BOSTON, WATCHMAN.	6 120,00	6 120,00	5 500,00	5 500,00	4 650,00	4 650,00

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE MEDECIN

Questionnaire Médecin: Etat des lieux des pratiques de fermeture percutanée de l'Auricule Gauche

	oui/non	Commentaires
- Pourquoi avoir choisi ce dispositif ? (Facilité d'utilisation, études cliniques disponibles)		
- Etes-vous satisfait du dispositif référencé ? Quels en sont les principaux avantages et inconvénients ?		
Formation des opérateurs par le fabricant du dispositif		
- Avez-vous bénéficié d'une formation théorique dans un centre habilité?		
- Avez-vous bénéficié d'une formation sur simulateur ?		
- Avez-vous bénéficié d'une formation pratique par compagnonnage ?		
Si oui, sur combien de patients?		
- Combien de médecins sont formés à poser ce dispositif dans votre service ?		
Sélection des Patients		
- Par quel(s) spécialiste(s) les patients vous sont-ils adressés ?		
- S'agit-il de vos propres patients suivis pour FA?		
- La sélection des patients fait-elle l'objet de RCP ?		
Bilan préopératoire		
- Réalisez-vous un scanner cardiaque avant l'intervention ?		
- Réalisez-vous une ETO avant l'intervention ?		
Volume d'activité		
- Combien d'implantation ont été réalisées depuis le référencement du dispositif ?		
- Combien de patients attendez-vous par an suite à l'inscription sur la liste LPPR ?		
Modalités de suivi des patients		
- Réalisez-vous une ETT de contrôle avant la sortie du patient ?		
- Réalisez-vous un scanner dans les trois mois post-intervention ?		
- Réalisez-vous une ETO dans les trois mois post-intervention ?		
- Réalisez-vous une ETT 12 mois après l'intervention ?		
- Réalisez-vous une ETO 24 mois après l'intervention ?		
Envisagez-vous une évolution de la technique?		

ANNEXE 5 : TARIF DE REMBOURSEMENT DU DISPOSITIF AMPLATZER

21 juin 2016

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 90 sur 101

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public (PLV) en euros TTC des dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche AMPLATZER CARDIAC PLUG et AMPLATZER AMULET visés à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

NOR : AFSS1616758V

En application des conventions entre le comité économique des produits de santé et la société SAINT JUDE MEDICAL France SAS, les tarifs et les prix limites de vente au public (PLV) en euros TTC des produits visés ci-dessous sont fixés comme suit :

CODE	DÉSIGNATION	TARIF ACTUEL en euros TTC	PLV ACTUEL en euros TTC	TARIF en euros TTC à compter du 20 décembre 2017	PLV en euros TTC à compter du 20 décembre 2017
3153460	Implant exovasculaire, fermeture AAG, SAINT JUDE, AMPLATZER CARDIAC PLUG.	4 850,00	4 850,00	4 650,00	4 650,00
3192307	Implant exovasculaire, fermeture AAG, SAINT JUDE, AMPLATZER AMULET.	4 850,00	4 850,00	4 650,00	4 650,00

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ D. Newby and N. Grubb, *Cardiologie.*, Elsevier Masson, 2006.
- ² A. Leenhardt, C. Sebag, F. Extramiana and V. Algalarrondo, *L'essentiel En Rythmologie.*, Flammarion, 2012.
- ³ R. Slama, G. Motté, A. Leenhardt and C. Sebag, *Aide-Mémoire de Rythmologie.*, Flammarion, 2003.
- ⁴ X. André-Fouët, *Cardiologie.*, Presses Universitaires Lyon, 1999.
- ⁵ J.-L. Beaumont, *Les arythmies cardiaques: un guide clinique et thérapeutique.*, Chenelière éducation, 2011.
- ⁶ P. Dorian, G. V. Naccarelli, P. Coumel, S. H. Hohnloser and M. J. Maser, A Randomized Comparison of Flecainide *versus* Verapamil in Paroxysmal Supraventricular Tachycardia, *Am. j. cardiol.*, 77, 1996, 89–95, doi:10.1016/S0002-9149(97)89123-0.
- ⁷ S. S. Chugh, J. L. Blackshear, W. K. Shen, S. C. Hammill and B. J. Gersh, Epidemiology and Natural History of Atrial Fibrillation: Clinical Implications, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37, 2001, 371–78, PMID:11216949.
- ⁸ M. E. Silverman, From Rebellious Palpitations to the Discovery of Auricular Fibrillation: Contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73, 1994, 384–89, doi:10.1016/0002-9149(94)90013-2.
- ⁹ W. B. Kannel, P. A. Wolf, E. J. Benjamin and D. Levy, Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 82, 1998, 2–9, PMID: 9809895.
- ¹⁰ A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby and D. E. Singer, Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *JAMA* 285, 2001, 2370–75, PMID: 11343485.
- ¹¹ A. Charlemagne, J. Blacher, A. Cohen, J.-P. Collet, F. Diévert, P. De Groote, O. Hanon, A. Leenhardt, J.-F. Pinel, G. Pisica-Donose and J.-Y. Le Heuzey, Epidemiology of Atrial Fibrillation

in France: Extrapolation of International Epidemiological Data to France and Analysis of French Hospitalization Data, *Arch. cardiovasc. dis.*, 104, 2011, 115–24, doi:10.1016/j.acvd.2010.11.012.

¹² J.-Y. Le Heuzey, O. Paziand, O. Piot, M. Ait Said, X. Copie, T. Lavergne and L. Guize, Cost of Care Distribution in Atrial Fibrillation Patients: The COCAF Study, *Am. heart j.*, 147, 2004, 121–26, doi:10.1016/S0002-8703(03)00524-6.

¹³ C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy and C. W. Yancy, 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64, 2014, 2246–80, doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.

¹⁴ L. Fauchier, R. Philippart, N. Clementy, T. Bourguignon, D. Angoulvant, F. Ivanès, D. Babuty and A. Bernard, How to Define Valvular Atrial Fibrillation?, *Arch. cardiovasc. dis.*, 108, 2015, 530–39, doi:10.1016/j.acvd.2015.06.002.

¹⁵ M. Molteni, H. Polo Friz, L. Primitz, G. Marano, P. Boracchi and C. Cimminiello, The Definition of Valvular and Non-Valvular Atrial Fibrillation: Results of a Physicians' Survey, *Europace* 16, 2014, 1720–25, doi:10.1093/europace/euu178.

¹⁶ B. F. Gage, Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin, *Circulation* 110, 2004, 2287–92, doi:10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.

¹⁷ P. Coumel, The Management of Clinical Arrhythmias. An Overview on Invasive versus Non-Invasive Electrophysiology, *Eur. Heart J.*, 8, 1987, 92–99, PMID: 2436917.

¹⁸ N. Saoudi and J.-C. Deharo, *Précis de Rythmologie*, Sauramps Médical, 2005.

¹⁹ E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel and D. Levy, Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study, *Circulation* 98, 1998, 946–52, PMID: 9737513.

²⁰ T. Andersson, A. Magnuson, I.-L. Bryngelsson, O. Frobert, K. M. Henriksson, N. Edvardsson and D. Poci, All-Cause Mortality in 272 186 Patients Hospitalized with Incident Atrial Fibrillation 1995-2008: A Swedish Nationwide Long-Term Case-Control Study, *Eur. heart j.*, 34, 2013, 1061–67, doi:10.1093/eurheartj/ehs469.

-
- ²¹ T. J. Wang, Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study, *Circulation* 107, 2003, 2920–25, doi:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
- ²² P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study, *Stroke* 22, 1991, 983–88, PMID: 1866765.
- ²³ S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan and T. Wang, The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective, *The Lancet* 383, 2014, 999–1008, doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- ²⁴ A. Arboix, M. C. Vericat, R. Pujades, J. Massons, L. García-Eroles and M. Oliveres, Cardioembolic Infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry, *Acta neurol. Scand.*, 96, 1997, 407–12, PMID: 9449481.
- ²⁵ M. Lamassa, A. Di Carlo, G. Pracucci, A. M. Basile, G. Trefoloni, P. Vanni, S. Spolveri, M. C. Baruffi, G. Landini, A. Ghetti, C. D. A. Wolfe and D. Inzitari, Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe : Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project), *Stroke* 32, 2001, 392–98, doi:10.1161/01.STR.32.2.392.
- ²⁶ Susana Penado, M. Cano, O. Acha, J. L. Hernández and J. A. Riancho, Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Stroke Recurrence, *Am. j. med.*, 114, 2003, 206–10, doi:10.1016/S0002-9343(02)01479-1.
- ²⁷ S. M. Lai, M. Alter, G. Friday and E. Sobel, A Multifactorial Analysis of Risk Factors for Recurrence of Ischemic Stroke, *Stroke* 25, 1994, 958–62, PMID: 8165690.
- ²⁸ P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study, *Stroke* 22, 1991, 983–88, doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
- ²⁹ R. G. Hart, L. A. Pearce and M. I. Aguilar, Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation, *Neurology* 51, 1998, 674–81.
- ³⁰ P. A. Howard, Guidelines for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation, *Drugs* 58, 1999, 997–1009, PMID: 10651387.
- ³¹ S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, W. Heindel, G. Breithardt, K. Berger, E. B. Ringelstein, P. Kirchhof and H. Wersching, Atrial Fibrillation in Stroke-Free Patients Is Associated with Memory Impairment and Hippocampal Atrophy, *Eur. heart j.*, 29, 2008, 2125–32, doi:10.1093/eurheartj/ehn341.

-
- ³² L. Kilander, B. Andrén, H. Nyman, L. Lind, M. Boberg and H. Lithell, Atrial Fibrillation Is an Independent Determinant of Low Cognitive Function: A Cross-Sectional Study in Elderly Men, *Stroke* 29, 1998, 1816–20, PMID: 9731601.
- ³³ J. Ball, M. J. Carrington and S. Stewart, Mild Cognitive Impairment in High-Risk Patients with Chronic Atrial Fibrillation: A Forgotten Component of Clinical Management?, *Heart* 99, 2013, 542–47, doi:10.1136/heartjnl-2012-303182.
- ³⁴ A. Marengoni, C. Qiu, B. Winblad and L. Fratiglioni, Atrial Fibrillation, Stroke and Dementia in the Very Old: A Population-Based Study, *Neurobiol. aging.*, 32, 2011, 1336–37, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.002.
- ³⁵ I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo, P. Gao, C. Anderson, J. Bosch and S. Yusuf, Increased Risk of Cognitive and Functional Decline in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the ONTARGET and TRANSCEND Studies, *Can. Med. Assoc. j.*, 184, 2012, E329–36, doi:10.1503/cmaj.111173.
- ³⁶ A. von Eisenhart Rothe, F. Hutt, J. Baumert, G. Breithardt, A. Goette, P. Kirchhof and K.-H. Ladwig, Depressed Mood Amplifies Heart-Related Symptoms in Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients: A Longitudinal Analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation, *Europace* 17, 2015, 1354–62, doi:10.1093/europace/euv018.
- ³⁷ T. S. Thompson, D. J. Barksdale, S. F. Sears, J. P. Mounsey, I. Pursell and A. K. Gehi, The Effect of Anxiety and Depression on Symptoms Attributed to Atrial Fibrillation: DEPRESSION, ANXIETY, AND ATRIAL FIBRILLATION, *Pacing clin. electrophysiol.*, 37, 2014, 439–46, doi:10.1111/pace.12292.
- ³⁸ A.K. Gehi, S. Sears, N. Goli, T. J. Walker, E. Chung, J. Schwartz, K. A. Wood, K. Guise and J. P. Mounsey, Psychopathology and Symptoms of Atrial Fibrillation: Implications for Therapy, *J. cardiovasc. electrophysiol.*, 23, 2012, 473–78, doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02264.x.
- ³⁹ B. Steinberg, S. Kim, G. C. Fonarow, L. Thomas, J. Ansell, P. R. Kowey, K. Mahaffey, B. J. Gersh, E. Hylek, G. Naccarelli, A. S. Go, J. Reiffel, P. Chang, E. D. Peterson and J. P. Piccini, Drivers of Hospitalization for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF), *Am. heart j.*, 167, 2014, 735–742.e2, doi:10.1016/j.ahj.2014.02.003.

-
- ⁴⁰ K. Fitch, J. Broulette, and W. J. Kwong, The Economic Burden of Ischemic Stroke and Major Hemorrhage in Medicare Beneficiaries with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Claims Analysis, *Am Health Drug Benefits.*, 7, 2014, 200–209, PMID: 25126372.
- ⁴¹ Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) A. J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder *et al*, Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. heart j.*, 31, 2010, 2369–2429, doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- ⁴² P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel *et al*, 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS, *Eur. j. cardio-thorac. surg.*, 50, 2016, 1–88, doi:10.1093/ejcts/ezw313.
- ⁴³ S. Levy, Intravenous Digoxin in Acute Atrial Fibrillation. Results of a Randomized, Placebo-Controlled Multicentre Trial in 239 Patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group, *Eur. heart j.*, 1997, 649–54, PMID: 9129897.
- ⁴⁴ S. Mittal, S. Ayati, K. M. Stein, D. Schwartzman, D. Cavlovich, P. J. Tchou, S. M. Markowitz, D. J. Slotwiner, M. A. Scheiner and B. B. Lerman, Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation: Comparison of Rectilinear Biphasic versus Damped Sine Wave Monophasic Shocks, *Circulation* 101, March 2000, 1282–87, PMID: 10725288.
- ⁴⁵ A. K. Gitt, W. Smolka, G. Michailov, A. Bernhardt, D. Pittrow and T. Lewalter, Types and Outcomes of Cardioversion in Patients Admitted to Hospital for Atrial Fibrillation: Results of the German RHYTHM-AF Study, *Clin. res. cardiol.*, 102, 2013, 713–23, doi:10.1007/s00392-013-0586-x.
- ⁴⁶ M. L. Hansen, R. Malene, H. G. Jepsen, J. B. Olesen, M. H. Ruwald, D. Karasoy, G. H. Gislason, J. Hansen, L. Kober, S. Husted and C. Torp-Pedersen, Thromboembolic Risk in 16 274 Atrial Fibrillation Patients Undergoing Direct Current Cardioversion with and without Oral Anticoagulant Therapy, *Europace* 17, 2015, 18–23, doi:10.1093/europace/euu189.
- ⁴⁷ K. E. J. Airaksinen, T. Grönberg, I. Nuotio, M. Nikkinen, A. Ylitalo, F. Biancari and J. E. K. Hartikainen, Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, 2013, 1187–92, doi:10.1016/j.jacc.2013.04.089.

-
- ⁴⁸ P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian and P. Touboul, Amiodarone versus Placebo and Class Ic Drugs for Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41, 2003, 255–62, PMID: 12535819.
- ⁴⁹ M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, and J. Clémenty, Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins, *New Engl. j. med.*, 339, 1998, 659–66, doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- ⁵⁰ E. Arbelo, J. Brugada, G. Hindricks, A. P. Maggioni, L. Tavazzi, P. Vardas, C. Laroche, F. Anselme, G. Inama, P. Jais *et al*, The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: An European Survey on Methodology and Results of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Conducted by the European Heart Rhythm Association, *Eur. heart j.*, 35, 2014, 1466–78, doi:10.1093/eurheartj/ehu001.
- ⁵¹ F. Shahid, E. Shantsila, and G. Y. H. Lip, Recent Advances in the Understanding and Management of Atrial Fibrillation: A Focus on Stroke Prevention, *F1000Research* 5, 2016, 2887, doi:10.12688/f1000research.10176.1.
- ⁵² G. Y. H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane and H. J. G. M. Crijns, Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach, *Chest* 137, 2010, 263–72, doi:10.1378/chest.09-1584.
- ⁵³ D. A. Lane and G. Y. H. Lip, Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *Circulation* 126, 2012, 860–65, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
- ⁵⁴ W.-G. Zhu, Q.-M. Xiong and K. Hong, Meta-Analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂ -VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation, *Texas Heart Inst. j.*, 42, 2015, 6–15, doi:10.14503/THIJ-14-4353.
- ⁵⁵ M. Coppens, J. W. Eikelboom, R. G. Hart, S. Yusuf, G. Y. H. Lip, P. Dorian, O. Shestakovska and S. J. Connolly, The CHA₂DS₂-VASc Score Identifies Those Patients with Atrial Fibrillation and a CHADS₂ Score of 1 Who Are Unlikely to Benefit from Oral Anticoagulant Therapy, *Eur. heart j.*, 34, 2013, 170–76, doi:10.1093/eurheartj/ehs314.
- ⁵⁶ J. B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M. L. Hansen and G. Y. H. Lip, The Value of the CHA₂DS₂-VASc Score for Refining Stroke Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation with a

CHADS₂ Score 0–1: A Nationwide Cohort Study, *Thromb. haemost.*, 107, 2012, 1172–79, doi:10.1160/TH12-03-0175.

⁵⁷ T. S. Potpara, M. M. Polovina, M. M. Licina, J. M. Marinkovic, M. S. Prostran and G. Y.H. Lip, Reliable Identification of “Truly Low” Thromboembolic Risk in Patients Initially Diagnosed With “Lone” Atrial Fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study, *Circ. Arrhythm. electrophysiol.*, 5, 2012, 319–26, doi:10.1161/CIRCEP.111.966713.

⁵⁸ E. C. O'Brien, D. N. Simon, L. E. Thomas, E. M. Hylek, B. J. Gersh, J. E. Ansell, P. R. Kowey, K. W. Mahaffey, P. Chang, G. C. Fonarow, M. J. Pencina, J. P. Piccini and E. D. Peterson, The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation, *Euro. heart j.*, 2015, ehv476, doi:10.1093/eurheartj/ehv476.

⁵⁹ M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang, L. H. Borowsky, N. K. Pomernacki, N. Udaltsova and D. E. Singer, A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58, 2011, 395–401, doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031.

⁶⁰ W. Zhu, W. He, L. Guo, X. Wang and K. Hong, The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis: HAS-BLED for Predicting Bleeding Risk in AF, *Clin. cardiol.*, 38, 2015, 555–61, doi:10.1002/clc.22435.

⁶¹ R. R.-Y. Abumuaileq, E. Abu-Assi, S. Raposeiras-Roubin, M. Rodríguez-Mañero, C. Peña-Gil and J. Ramón González-Juanatey, Comparison Between 3 Bleeding Scoring Systems in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. What Can the New ORBIT Score Provide?, *Rev. esp. cardiol.*, 69, 2016, 1112–14, doi:10.1016/j.rec.2016.05.022.

⁶² Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast *et al*, Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Europace* 12, 2010, 1360–1420, doi:10.1093/europace/euq350.

⁶³ L. Friberg, M. Rosenqvist, and G. Y. H. Lip, Evaluation of Risk Stratification Schemes for Ischaemic Stroke and Bleeding in 182 678 Patients with Atrial Fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study, *Euro. heart j.*, 33, 2012, 1500–1510, doi:10.1093/eurheartj/ehr488.

-
- ⁶⁴ Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck, J. H. Alexander, S. J. Connolly, J. W. Eikelboom, M. D. Ezekowitz, C. Held, E. M. Hylek, R. D Lopes, A. Siegbahn, S. Yusuf, C. B. Granger and L. Wallentin, The Novel Biomarker-Based ABC (Age, Biomarkers, Clinical History)-Bleeding Risk Score for Patients with Atrial Fibrillation: A Derivation and Validation Study, *The Lancet* 387, 2016, 2302–11, doi:10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
- ⁶⁵ E. Gorman, D. Perkel, D. Dennis, J. Yates, R. HeideI and D. Wortham, Validation Of The HAS-BLED Tool In Atrial Fibrillation Patients Receiving Rivaroxaban, *J Atr Fibrillation.*, 9, 2016, 1461, doi:10.4022/jafib.1461.
- ⁶⁶ E. C. O'Brien, D. N. Holmes, J. E. Ansell, L. A. Allen, E. Hylek, P. R. Kowey, B. J. Gersh, G. C. Fonarow, C. R. Koller, M. D. Ezekowitz, K. W. Mahaffey, P. Chang, E. D. Peterson, J. P. Piccini and D. E. Singer, Physician Practices Regarding Contraindications to Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry, *Am. heart J.*, 167, 2014, 601–609, doi:10.1016/j.ahj.2013.12.014.
- ⁶⁷ R. G. Hart, L. A. Pearce and M. I. Aguilar, Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation, *Ann. intern. med.*, 146, 2007, 857–67.
- ⁶⁸ Bleeding during Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, *Arch. intern. med.*, 156, 1996, 409–16, PMID: 8607726.
- ⁶⁹ C. van Walraven, R. G. Hart, D. E. Singer, A. Laupacis, S. Connolly, P. Petersen, P. J. Koudstaal, Y. Chang and B. Hellemons, Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Individual Patient Meta-Analysis, *JAMA* 288, 2002, 2441, doi:10.1001/jama.288.19.2441.
- ⁷⁰ Clopidogrel plus Aspirin versus Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A Randomised Controlled Trial, *The Lancet* 367, 2006, 1903–12, doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- ⁷¹ M. D. Ezekowitz, P. A. Reilly, G. Nehmiz, T. A. Simmers, R. Nagarakanti, K. Parcham-Azad, K. E. Pedersen, D. A. Lionetti, J. Stangier and L. Wallentin, Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial

Fibrillation (PETRO Study), *Am. j. cardiol.*, 100, 2007, 1419–26, doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.034.

⁷² S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P. A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B. S. Lewis, H. Darius, H.-C. Diener, C. D. Joyner and L. Wallentin, Dabigatran *versus* Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N. Engl. j. med.*, 361, 2009, 1139–51, doi:10.1056/NEJMoa0905561.

⁷³ R. J. Romanelli, L. Nolting, M. Dolginsky, E. Kym and K. B. Orrico, Dabigatran *versus* Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Circ., Cardiovasc. qual. outcomes.*, 9, 2016, 126–34, doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369.

⁷⁴ M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J. L. Halperin, G. J. Hankey, J. P. Piccini, R. C. Becker, C. C. Nessel, J. F. Paolini, S. D. Berkowitz, K. A. A. Fox, R. M. Califf and the ROCKET AF Steering Committee, Rivaroxaban *versus* Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *N. Engl. j. med.*, 365, 2011, 883–91, doi:10.1056/NEJMoa1009638.

⁷⁵ Y. Bai, H. Deng, A. Shantsila and G. Y. H. Lip, Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis, *Stroke* 17, 2017, 970–76, doi:10.1161/STROKEAHA.116.016275.

⁷⁶ C. T Ruff, R. P. Giugliano, E. B Hoffman, N. Deenadayalu, M. D. Ezekowitz, A. J. Camm, J. I. Weitz, B. S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita and E. M. Antman, Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials, *The Lancet* 383, 2014, 955–62, doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

⁷⁷ D. Pugh, J. Pugh, and G. E. Mead, Attitudes of Physicians Regarding Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review, *Age and Ageing* 40, 2011, 675–83, doi:10.1093/ageing/afr097.

⁷⁸ V. Y. Reddy, S. Möbius-Winkler, M. A. Miller, P. Neuzil, G. Schuler, J. Wiebe, P. Sick and H. Sievert, Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61, 2013, 2551–56, doi:10.1016/j.jacc.2013.03.035.

⁷⁹ D. Regazzoli, F. Ancona, N. Trevisi, F. Guarracini, A. Radinovic, M. Oppizzi, E. Agricola, A. Marzi, N. Carmen Sora, P. Della Bella and P. Mazzone, Left Atrial Appendage: Physiology

Pathology, and Role as a Therapeutic Target, *BioMed Res. Int.*, 2015, 2015, 1–13, doi:10.1155/2015/205013.

⁸⁰ L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino, P. Mohanty, I. Salvetti, S. Gili, R. Horton, J. E. Sanchez, R. Bai and S. Mohanty, Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation?, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60, 2012, 531–38, doi:10.1016/j.jacc.2012.04.032.

⁸¹ P. Barbier, S. B. Solomon, N. B. Schiller and S. A. Glantz, Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function, *Circulation* 100, 1999, 427–36, PMID: 10421605.

⁸² T. Tabata, T. Oki, H. Yamada, A. Iuchi, S. Ito, T. Hori, T. Kitagawa, I. Kato, H. Kitahata and S. Oshita, Role of Left Atrial Appendage in Left Atrial Reservoir Function as Evaluated by Left Atrial Appendage Clamping during Cardiac Surgery, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 81, 1998, 327–32, PMID: 9468076.

⁸³ C. Chapeau, J. Gutkowska, P. W. Schiller, R. W. Milne, G. Thibault, R. Garcia, J. Genest and M. Cantin, Localization of Immunoreactive Synthetic Atrial Natriuretic Factor (ANF) in the Heart of Various Animal Species, *J. histochem. cytochem.*, 33, 1985, 541–50, PMID: 3158698.

⁸⁴ C. T. Kappagoda, R. J. Linden and H. M. Snow, The Effect of Distending the Atrial Appendages on Urine Flow in the Dog, *J. Physiol.*, 227, 1972, 233–42, PMID: 4646580.

⁸⁵ Y. Takahashi, P. Sanders, M. Rotter and M. HaïSsaguerre, Disconnection of the Left Atrial Appendage for Elimination of Foci Maintaining Atrial Fibrillation, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 2005, 917–19, doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40804.x.

⁸⁶ J. L. Blackshear and J. A. Odell, Appendage Obliteration to Reduce Stroke in Cardiac Surgical Patients with Atrial Fibrillation, *Ann. Thorac. Surg.*, 61, 1996, 755–59, doi:10.1016/0003-4975(95)00887-X.

⁸⁷ Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography, *Ann. intern. medicin.*, 128, 1998, 639–47.

⁸⁸ W. D. Johnson, A. K. Ganjoo, C. D. Stone, R. C. Srivivas and M. Howard, The Left Atrial Appendage: Our Most Lethal Human Attachment! Surgical Implications, *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 17, 2000, 718–22, PMID: 10856866.

-
- ⁸⁹ P. Su, K. P. McCarthy and S. Y. Ho, Occluding the Left Atrial Appendage: Anatomical Considerations, *Heart* 94, 2008, 1166–70, doi:10.1136/hrt.2006.111989.
- ⁹⁰ C. Stöllberger, B. Schneider and J. Finsterer, Elimination of the Left Atrial Appendage to Prevent Stroke or Embolism? Anatomic, Physiologic, and Pathophysiologic Considerations, *Chest* 124, 2003, 2356–62, PMID: 14665520.
- ⁹¹ J. S. Healey, E. Crystal, A. Lamy, K. Teoh, L. Semelhago, S. H. Hohnloser, I. Cybulsky, L. Abouzahr, C. Sawchuck, S. Carroll, C. Morillo, P. Kleine, V. Chu, E. Lonn and S. J. Connolly, Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a Randomized Controlled Pilot Study of Left Atrial Appendage Occlusion during Coronary Bypass Surgery in Patients at Risk for Stroke, *Am. heart j.*, 150, 2005, 288–93, doi:10.1016/j.ahj.2004.09.054.
- ⁹² Y.-C. Tsai, K. Phan, S. Munkholm-Larsen, D. H. Tian, M. La Meir and T. D. Yan, Surgical Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery for Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis., *Eur. j. cardio-thorac. surg.*, 47, 2015, 847–54, doi:10.1093/ejcts/ezu291.
- ⁹³ T. Nakai, Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion (PLAATO) for Preventing Cardioembolism: First Experience in Canine Model, *Circulation* 105, 2002, 2217–22, doi:10.1161/01.CIR.0000015605.30810.51.
- ⁹⁴ Watchman, avis CNEDIMTS, juin 2014.
- ⁹⁵ Authors/Task Force Members *et al*, 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation * Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association, *Europace* 14, 2012, 1385–1413, doi:10.1093/europace/eus305.
- ⁹⁶ T. Lewalter, R. Ibrahim, B. Albers, A. J. Camm, An Update and Current Expert Opinions on Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, *Europace* 15, 2013, 652–56, doi:10.1093/europace/eut043.
- ⁹⁷ I. Akin and C. A. Nienaber, Left Atrial Appendage Occlusion: A Better Alternative to Anticoagulation?, *World J. Cardiol.*, 9, 2017, 139, doi:10.4330/wjc.v9.i2.139.
- ⁹⁸ https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130013d.pdf, accessed 1 May 2017.
- ⁹⁹ R. Waksman and L. K. Pendyala, Overview of the Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meetings on WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 115, 2015, 378–84, doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.011.

-
- ¹⁰⁰ V. Y. Reddy, D. N. Gibson, S. Kar, W. O'Neill, S. K. Doshi, R. P. Horton, M. Buchbinder, N. T. Gordon and D. R. Holmes, Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 69, 2017, 253–61, doi:10.1016/j.jacc.2016.10.010.
- ¹⁰¹ H. Sievert, Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation: Early Clinical Experience, *Circulation* 105, 2002, 1887–89, doi:10.1161/01.CIR.0000015698.54752.6D.
- ¹⁰² P. C. Block, S. Burstein, P. N. Casale, P. H. Kramer, P. Teirstein, D. O. Williams and M. Reisman, Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Patients in Atrial Fibrillation Suboptimal for Warfarin Therapy, *JACC Cardiovasc Interv.*, 2, 2009, 594–600, doi:10.1016/j.jcin.2009.05.005.
- ¹⁰³ Y. L. Bayard, H. Omran, P. Neuzil, L. Thuesen, M. Pichler, E. Rowland, A. Ramondo, W. Ruzyllo, W. Budts, G. Montalescot, P. Brugada, P. W. Serruys, A. Vahanian, J. F. Piéchaud, A. Bartorelli, J. Marco, P. Probst, K. H. Kuck, S. H. Ostermayer, F. Büscheck, E. Fischer, M. Leetz and H. Sievert, PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for Prevention of Cardioembolic Stroke in Non-Anticoagulation Eligible Atrial Fibrillation Patients: Results from the European PLAATO Study, *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.*, 6, 2010, 220–26, doi:10.4244/.
- ¹⁰⁴ D. R. Holmes, V. Y. Reddy, Z. G. Turi, S. K. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, C. M. Mullin and P. Sick, Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Randomised Non-Inferiority Trial, *The Lancet* 374, 2009, 534–42, doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
- ¹⁰⁵ D. R. Belgaid, Z. Khan, M. Zaidi and A. Hobbs, Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long-Term Warfarin Therapy, *Int. J. Cardiol.*, 219, 2016, 177–79, doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.041.
- ¹⁰⁶ P. B. Sick, G. Schuler, K. E. Hauptmann, E. Grube, S. Yakubov, Z. G. Turi, G. Mishkel, S. Almany and D. R. Holmes, Initial Worldwide Experience With the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49, 2007, 1490–95, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.035.

-
- ¹⁰⁷ R. B. Fountain, D. R. Holmes, K. Chandrasekaran, D. Packer, S. Asirvatham, R. Van Tassel and Z. Turi, The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) Trial, *Am. heart j.*, 151, 2006, 956–61, doi:10.1016/j.ahj.2006.02.005.
- ¹⁰⁸ V. Y. Reddy, D. Holmes, S. K. Doshi, P. Neuzil and S. Kar, Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry, *Circulation* 123, 2011, 417–24, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449.
- ¹⁰⁹ A. Shewale, J. Johnson, C. Li, D. Nelsen and B. Martin, Variation in Anticoagulant Recommendations by the Guidelines and Decision Tools among Patients with Atrial Fibrillation, *Healthcare* 3, 2015, 130–45, doi:10.3390/healthcare3010130.
- ¹¹⁰ The ACTIVE Investigators, Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation, *New Engl. j. med.*, 360, 2009, 2066–78, doi:10.1056/NEJMoa0901301.
- ¹¹¹ Continued Access to PREVAIL (CAP2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, accessed 2 June 2017, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760291>.
- ¹¹² Summary Basis of Decision (SBD) for Watchman Left Atrial Appendage Closure Device with Delivery System, accessed 2 June 2017, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/md-im/sbd-smd-2016-watchman-240876-eng.php>.
- ¹¹³ D. R. Holmes, S. K. Doshi, S. Kar, M. J. Price, J. M. Sanchez, H. Sievert, M. Valderrabano and V. Y. Reddy, Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65, 2015, 2614–23, doi:10.1016/j.jacc.2015.04.025.
- ¹¹⁴ L. V. Boersma, B. Schmidt, T. R. Betts, H. Sievert, C. Tamburino, E. Teiger, K. M. Stein and M. W. Bergmann, EWOLUTION: Design of a Registry to Evaluate Real-World Clinical Outcomes in Patients with AF and High Stroke Risk-Treated with the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Watchman LAAO for Stroke Prevention, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2015, 460-65, doi:10.1002/ccd.26358.
- ¹¹⁵ L. V. A. Boersma, B. Schmidt, T. R. Betts, H. Sievert, C. Tamburino, E. Teiger, E. Pokushalov, S. Kische, T. Schmitz, K. M. Stein *et al.*, Implant Success and Safety of Left Atrial Appendage Closure with the WATCHMAN Device: Peri-Procedural Outcomes from the EWOLUTION Registry, *Eur. heart j.*, 27, 2016, 2465-74, doi:10.1093/eurheartj/ehv730.

-
- ¹¹⁶ E. Koifman, M. J. Lipinski, R. O. Escarcega, R. Didier, S. Kiramijyan, R. Torguson and R. Waksman, Comparison of Watchman Device with New Oral Anti-Coagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis, *Int. j. cardiol.*, 2016, 17–22, doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.181.
- ¹¹⁷ X. Freixa, A. Abualsaud, J. Chan, M. Nosair, A. Tzikas, P. Garceau, A. Basmadjian, R. Ibrahim., Left Atrial Appendage Occlusion: Initial Experience with the Amplatzer™ Amulet™, *Int. j. cardiol.*, 174, 2014, 492–96, doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.154.
- ¹¹⁸ A. Abualsaud, X. Freixa, A. Tzikas, J. Chan, P. Garceau, A. Basmadjian and R. Ibrahim, Side-by-Side Comparison of LAA Occlusion Performance With the Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet, *J. invasive cardiol.*, 28, 2016, 34–38, PMID: 26716593.
- ¹¹⁹ M. Urena, J. Rodés-Cabau, X. Freixa, J. Saw, J. G. Webb, M. Freeman, E. Horlick, M. Osten, A. Chan, J.-F. Marquis, Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the AMPLATZER Cardiac Plug Device in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Contraindications to Anticoagulation Therapy, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, 2013, 96–102, doi:10.1016/j.jacc.2013.02.089.
- ¹²⁰ J. Kefer, P. Vermeersch, W. Budts, T. Depotter, A. Aminian, E. Benit, F. Stammen, Transcatheter Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation with Amplatzer Cardiac Plug: The Belgian Registry, *Acta cardiol.*, 2013, 551–558, doi:10.2143/AC.68.6.8000001.
- ¹²¹ G. Santoro, F. Meucci, M. Stolcova, M. Rezzaghi, F. Mori, C. Palmieri, U. Paradossi, L. E. Pastormerlo, G. Rosso and S. Berti, Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Implantation and up to Four Years Follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug, *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, 2016, 1188–94, doi:10.4244/EIJY14M10_13.
- ¹²² A. Tzikas, S. Shakir, S. Gafoor, H. Omran, S. Berti, G. Santoro, J. Kefer, U. Landmesser, J. E. Nielsen-Kudsk, I. Cruz-Gonzalez, H. Sievert, T. Tichelbäcker, P. Kanagaratnam, F. Nietlispach, A. Aminian, F. Kasch, X. Freixa, P. Danna, M. Rezzaghi, P. Vermeersch, F. Stock, M. Stolcova, M. Costa, R. Ibrahim, W. Schillinger, B. Meier and J.-W. Park, Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Multicentre Experience with the AMPLATZER Cardiac Plug, *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group*

on *Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, 2016, 1170–79, doi:10.4244/EIJY15M01_06.

¹²³ A. Chanda and J. P. Reilly, Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention, *Prog Cardiovasc Dis.*, 2017, doi:10.1016/j.pcad.2017.04.003.

¹²⁴ K. R. Chun, S. Bordignon, V. Urban, L. Perrotta, D. Dugo, A. Fürnkranz, B. Nowak and B. Schmidt, Left Atrial Appendage Closure Followed by 6 Weeks of Antithrombotic Therapy: A Prospective Single-Center Experience, *Heart Rhythm* 10, 2013, 1792–99, doi:10.1016/j.hrthm.2013.08.025.

¹²⁵ C. Fastner, M. Behnes, B. Sartorius, M. Yildiz, K. Mashayekhi, I. El-Battrawy, R. Lehmann, S. Baumann, T. Becher, M. Borggrefe and I. Akin, Left Atrial Appendage Morphology, Echocardiographic Characterization, Procedural Data and in-Hospital Outcome of Patients Receiving Left Atrial Appendage Occlusion Device Implantation: A Prospective Observational Study, *BMC cardiovasc. disord.*, 16, 2016, doi:10.1186/s12872-016-0200-z.

¹²⁶ D. Stone, T. Byrne and A. Pershad, Early Results with the LARIAT Device for Left Atrial Appendage Exclusion in Patients with Atrial Fibrillation at High Risk for Stroke and Anticoagulation: LARIAT Device for LAA Exclusion, *Catheter. cardiovasc. interv.*, 86, 2015, 121–27, doi:10.1002/ccd.25065.

¹²⁷ R. J. Lee, K. Bartus, and S. J. Yakubov, Catheter-Based Left Atrial Appendage (LAA) Ligation for the Prevention of Embolic Events Arising From the LAA: Initial Experience in a Canine Model, *Circ., Cardiovasc. interv.*, 3, 2010, 224–29, doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.914978.

¹²⁸ K. Bartus, F. T. Han, J. Bednarek, J. Myc, B. Kapelak, J. Sadowski, J. Lelakowski, S. Bartus, S. J. Yakubov and R. J. Lee, Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, 2013, 108–18, doi:10.1016/j.jacc.2012.06.046.

¹²⁹ Z. Jalal, M.-L. Dinet, N. Combes, X. Pillois, P. Renou, I. Sibon, X. Iriart, J.-B. Thambo, Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Followed by Single Antiplatelet Therapy: Short- and Mid-Term Outcomes, *Arch. cardiovasc. dis.*, 110, 2017, 242–49, doi:10.1016/j.acvd.2016.09.006.

¹³⁰ S. M. Singh, A. Micieli, and H. C. Wijeyesundera, Economic Evaluation of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation, *Circulation* 127, 2013, 2414–23, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000920.

¹³¹ S. L. Amorosi, S. Armstrong, L. Da Deppo, S. Garfield, K. Stein, The Budget Impact of Left Atrial Appendage Closure Compared with Adjusted-Dose Warfarin and Dabigatran Etextilate for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, *Europace* 16, 2014, 1131–36, doi:10.1093/europace/euu038.

¹³² Le Financement de L'hôpital - Hopital.fr - Fédération Hospitalière de France, accessed 30 April 2017, <http://www.hopital.fr/Nos-Missions/Le-fonctionnement-de-l-hopital/Le-financement-de-l-hopital>.

¹³³ Financement Des Établissements de Santé, *Ministère Des Affaires Sociales et de La Santé*, 8 August 2010, <http://social-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/article/financement-des-etablissements-de-sante>.

¹³⁴ rapport_couts_de_prise_en_charge_2012.pdf, accessed 13 May 2017, http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2563/rapport_couts_de_prise_en_charge_2012.pdf.

¹³⁵ Référentiel de Coûts MCO, 2014, Stats ATIH, accessed 13 May 2017, <http://www.http://www.scansante.fr/applications/enc-mco>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent touchant entre 600 000 et 1 000 000 de personnes en France. La gravité de la FA est liée aux complications thromboemboliques dont la prévention repose sur un traitement anticoagulant oral (ACO) en première intention. Cependant, environ 10 % des patients atteints de FA présentent une contre-indication formelle et définitive aux ACO. Pour diminuer le risque thromboembolique de ces patients non anti-coagulés, des techniques visant à occlure l'auricule gauche, principal site de formation des thrombus chez les patients atteints de FA, ont été développées. Suite à la publication d'études cliniques ayant démontré la sécurité et l'efficacité de la technique de fermeture percutanée de l'auricule gauche, les dispositifs Watchman et Amplatzer ont été référencés à l'AP-HM en 2013. Jusqu'en juin 2016, peu de patients ont pu bénéficier de cette technique innovante pour des contraintes budgétaires car ces dispositifs n'étaient pas remboursés en sus de la T2A et entraînaient un surcoût de 4850 à 6120 euros par procédure. Dans le cadre du remboursement récent de ces dispositifs, nous avons analysés les pratiques à l'hôpital de la Timone pour vérifier si nous répondions aux exigences fixées par l'arrêté portant leur inscription sur la liste LPPr. Les indications et les modalités d'utilisation sont respectées, même si nous devons nous améliorer quant à la sélection des patients qui doit faire l'objet de RCP formalisées. Tous les patients implantés avec succès ont pu arrêter tout traitement ACO en bénéficiant du même niveau de prévention des complications thromboemboliques. D'un point de vue économique, depuis la création de l'acte et le remboursement, l'hôpital n'est plus perdant à réaliser ce type de procédure et un plus grand nombre de patients pourra être traité. Pour répondre au bon usage de ces dispositifs onéreux, nous avons rédigé une ordonnance spécifique pour assurer d'une part la traçabilité des dispositifs implantés et d'autre part, le respect des indications d'utilisation à chaque intervention.

Mots-clés

Fibrillation Auriculaire, Fermeture auricule, Dispositif médical implantable, Anticoagulants