

# Fermeture de F.O.P.

## « Ce que CLOSE va changer »

Jean-Marc Schleich  
CHU Rennes

GRCI France 2017

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Avant CLOSE CLOSE et après CLOSE



2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Avant CLOSE

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire

## Actualisation

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Juillet 2014

Mise à jour février 2015

- **2.3 Anomalies du septum interauriculaire**

- ► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un foramen ovale perméable (FOP) isolé un traitement antiplaquettaire est recommandé.

- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un FOP et un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) > 10 mm, le rapport bénéfice/risque des différentes stratégies thérapeutiques (antiplaquettaires, anticoagulants oraux, fermeture du foramen ovale par voie veineuse transcutanée) n'est pas établi. Le choix du traitement antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral) est discuté en fonction du contexte clinique.

- La fermeture du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier infarctus cérébral ou un AIT associé à un FOP.

- La fermeture du FOP pourrait être envisagée après concertation neuro-cardiologique chez les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT sans cause, récidivant sous traitement anti-thrombotique bien conduit.

# Argumentaire de ces recommandations de 2008 à février 2015

## Etude CLOSURE 1 / 2012

- Starflex vs traitement médical / étude de supériorité (↓ de 2/3)
- Patients < 60 ans
- AVC cryptogénique ou AIT dans les 6 mois associé à un FOP
- Critère de jugement: AVC ou AIT / décès « neuro » dans les 2 ans
- 909 patients inclus (durée d'inclusion de 5 ans / fermeture off label)
- Tt par aspirine (2ans) et clopidogrel (6 mois) si fermeture
- Tt aspirine ou warfarine
- Incidence critère jugement: 5,5% (fermeture) vs 6,8% (Tt médical): HR 0,78 (0,45-1,35)
- FA: 5,7 % vs 0,7%

## Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale

Anthony J. Furlan, M.D., Mark Reisman, M.D., Joseph Massaro, Ph.D., Laura Mauri, M.D., Harold Adams, M.D., Gregory W. Albers, M.D., Robert Felberg, M.D., Howard Herrmann, M.D., Saibal Kar, M.D., Michael Landzberg, M.D., Albert Raizner, M.D., and Lawrence Wechsler, M.D., for the CLOSURE I Investigators\*

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# CLOSURE 1

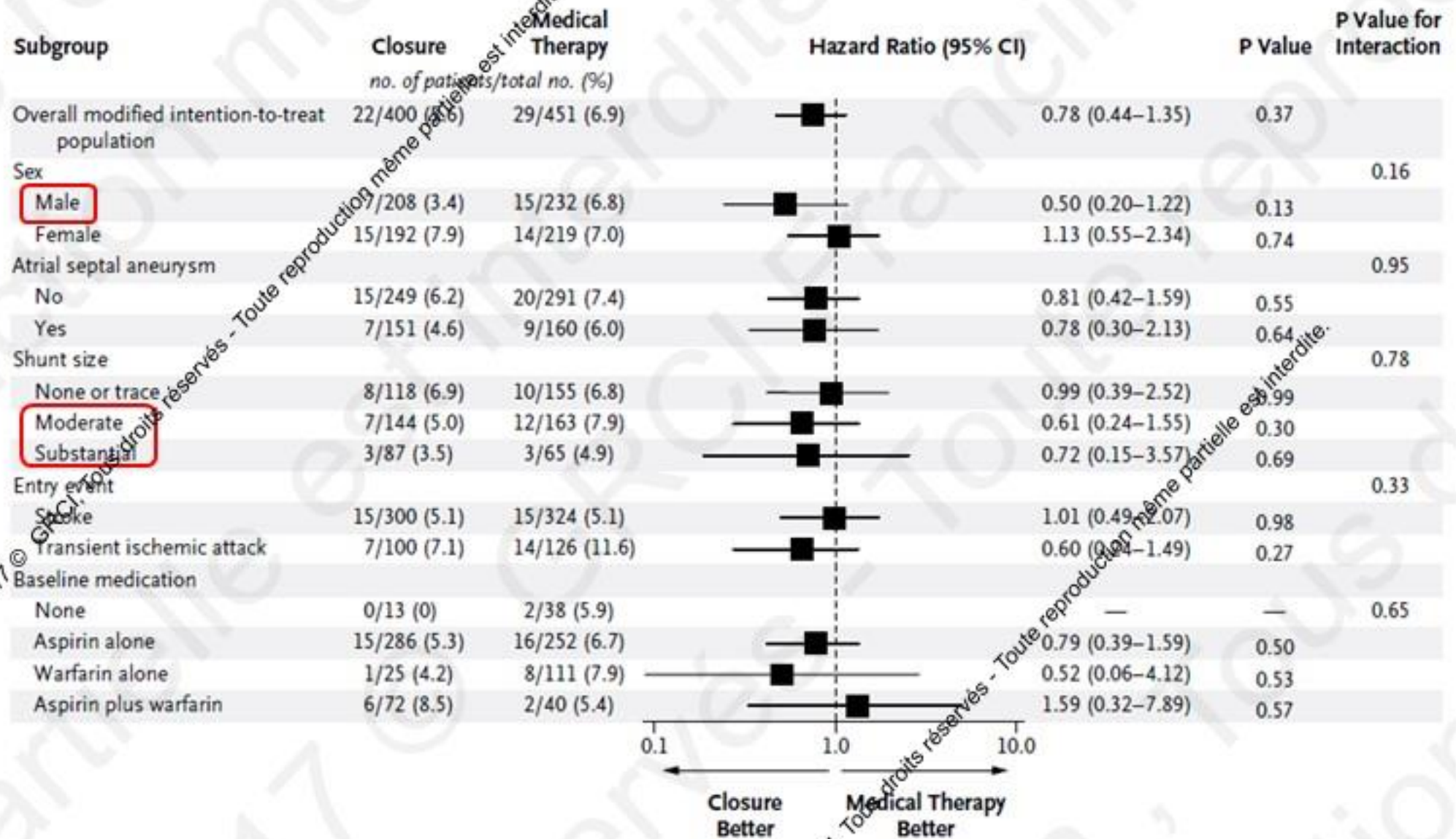
**Table 2.** Kaplan–Meier Event Rates for Primary End Point at 2 Years.\*

End Point	Closure (N = 447)	Medical Therapy (N = 462)	Hazard Ratio (95% CI)†‡	P Value†
<b>Intention-to-treat population</b>				
Composite end point — no. (%)	23 (5.5)	29 (6.8)	0.78 (0.45–1.35)	0.37
Stroke — no. (%)	12 (2.9)	13 (3.1)	0.90 (0.41–1.98)	0.79
TIA — no. (%)	13 (3.1)	17 (4.1)	0.75 (0.36–1.55)	0.44
<b>Modified intention-to-treat population</b>				
Composite end point — no./total no. (%)	22/400 (5.6)	29/451 (6.9)	0.78 (0.44–1.35)	0.37
Stroke — no./total no. (%)	12/400 (3.1)	13/451 (3.1)	0.94 (0.43–2.07)	0.88
TIA — no./total no. (%)	12/400 (3.0)	17/451 (4.2)	0.72 (0.34–1.51)	0.38
<b>Per-protocol population</b>				
Composite end point — no./total no. (%)	22/378 (5.8)	29/375 (7.7)	0.74 (0.42–1.29)	0.28
Stroke — no./total no. (%)	12/378 (3.2)	13/375 (3.5)	0.91 (0.41–1.99)	0.80
TIA — no./total no. (%)	12/378 (3.2)	17/375 (4.6)	0.68 (0.33–1.43)	0.31

2017 © GROUPE GSK. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GROUPE GSK. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# CLOSURE 1



**Figure 2.** Results of Primary-End-Point Analysis at 2 Years, According to Subgroup, in the Modified Intention-to-Treat Population.

Percentages in parentheses are Kaplan–Meier estimates of the event rates.



## Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke

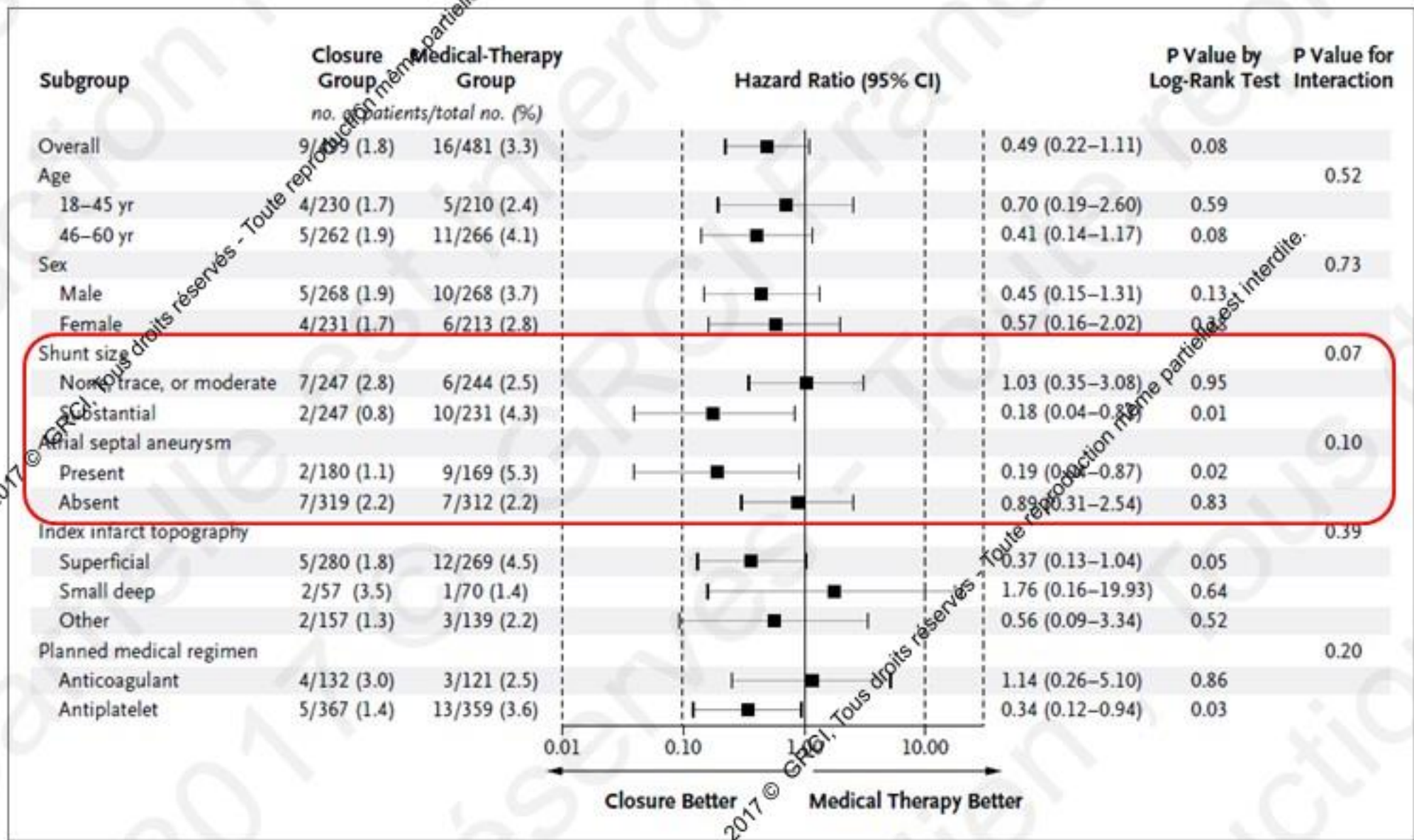
John D. Carroll, M.D., Jeffrey L. Saver, M.D., David E. Thaler, M.D., Ph.D., Richard W. Smalling, M.D., Ph.D., Scott Berry, Ph.D., Lee A. MacDonald, M.D., David S. Marks, M.D., and David L. Tirschwell, M.D., for the RESPECT Investigators\*

- Multicentrique (69 centres) / supériorité
- 980 patients de 18 à 60 ans AVC dans les 9 mois précédents / PFO shunt Dt-G: >10 bulles/ **Amplatzer occluteur** vs Tt médical (aspirine, AVK, clopidogrel, aspirine + dipyridamole), **au choix de l'investigateur**
- Critères de jugement: récurrence d'AVC ou décès
- Stat.: estimation à 2 ans : 4,3% vs 1,05%
- Inclusions sur 8 ans (2003 à 2011) / « drop-outs: 48 vs 90
- ASIA dans 35% des cas
- Suivi moyen sur 2,8 (device) et 2,5 ans / médian: 2,2 vs 2,1
- => **exposition inégale aux 2 traitements +++**

# Taux récidive d'AVC / RESPECT

	Fermeture PFO	Traitement médical
1 an	1,3 %	1,7 %
2 ans	1,6 %	3,0 %

Récidives: 9 vs 16 /  $p=0,08$



# PC Trial

## Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism

Bernhard Meier, M.D., Bindu Kalesan, Ph.D., Heinrich P. Mattle, M.D., Ahmed A. Khattab, M.D., David Hildick-Smith, M.D., Dariusz Dudek, M.D., Grethe Andersen, M.D., Reda Ibrahim, M.D., Gerhard Schuler, M.D., Antony S. Walton, M.D., Andreas Wahl, M.D., Stephan Windecker, M.D., and Peter Jüni, M.D., for the PC Trial Investigators\*

- Etude de supériorité
- Critère primaire:
  - décès, AVC, AIT, embolie périphérique
- Statistique:
  - Puissance de 80%
  - m.e.e. réduction de 3 à 1%/an
  - suivi de **4,5 ans**

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PC Trial: résultats

**Table 2. Clinical Outcomes.\***

Outcome	PFO Closure (N=204)	Medical Therapy (N=210)	Hazard Ratio or Relative Risk (95% CI)†	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary composite outcome of death, stroke, TIA, or peripheral embolism	7 (3.4)	11 (5.2)	0.63 (0.24–1.63)	0.34
Death‡	2 (1.0)	0	5.20 (0.25–107.61)	0.24
Cardiovascular	0	0	NA	
Noncardiovascular	2 (1.0)	0	0.20 (0.25–107.61)	0.24
Thromboembolic event				
Stroke§	1 (0.5)	5 (2.4)	0.20 (0.02–1.72)	0.14
TIA	5 (2.5)	7 (3.3)	0.71 (0.23–2.24)	0.56
Peripheral embolism	0	0	NA	
Secondary composite outcome of stroke, TIA, or peripheral embolism	5 (2.5)	11 (5.2)	0.45 (0.16–1.29)	0.14

2017 © GRCI. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GRCI. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PC Trial : résultats

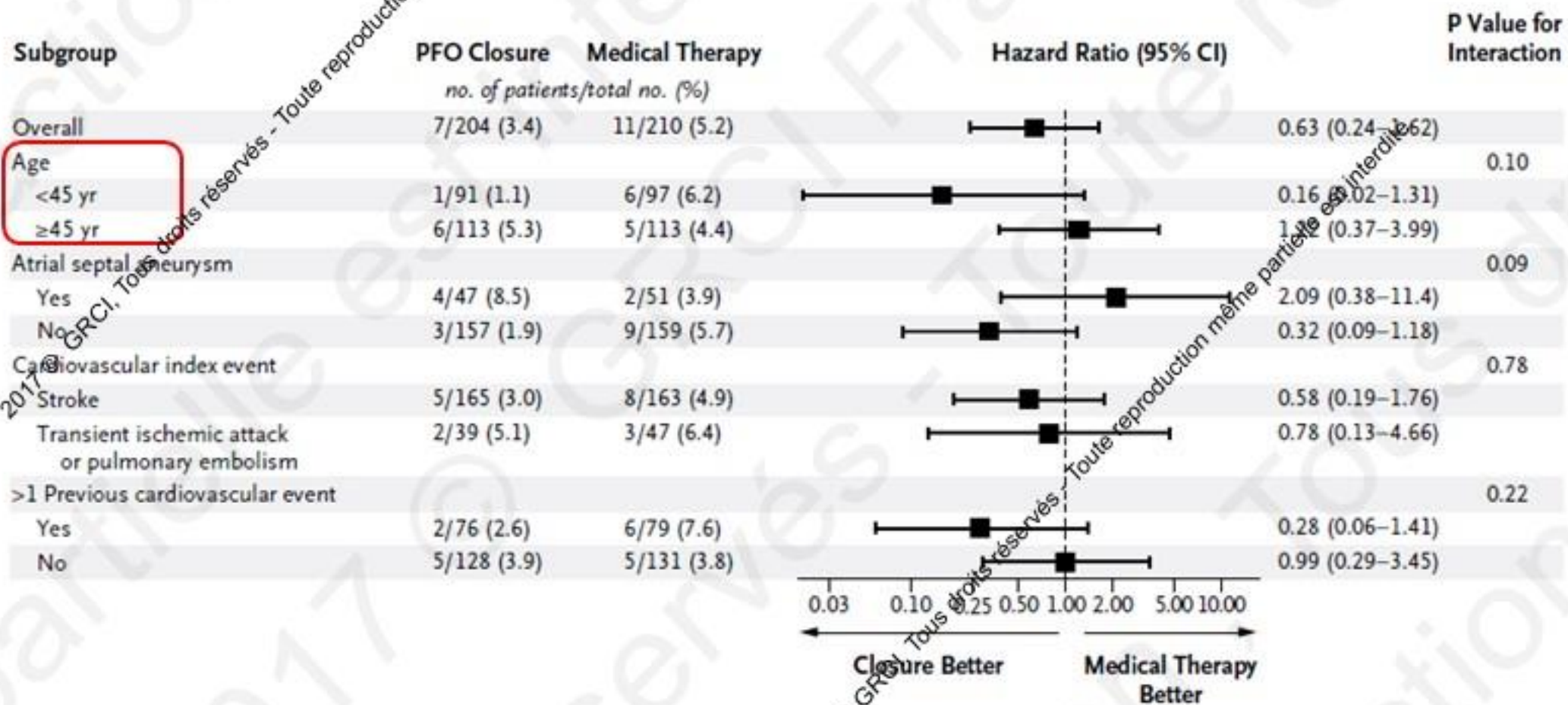


Figure 2. Subgroup Analyses of the Primary End Point.

# PC Trial

- Discussion

- Évènement de 5,2% dans le groupe médical (prévu: 12%)

- Limitations:

- Inclusion des AIT

- Recrutement “laborieux” / patients sélectionnés

**CLOSE**

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 14, 2017

VOL. 377 NO. 14

**Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation  
vs. Antiplatelets after Stroke**

J. J. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Béjot, F. Vuillier, C. Detante, C. Guidoux, S. Canaple, C. Vaduva, N. Dequatre-Ponchelle, I. Sibon, P. Garnier, A. Ferrier, S. Timsit, E. Robinet-Borgomano, D. Sablot, J.-C. Lacour, M. Zuber, P. Favrole, J.-F. Pinel, M. Apoil, P. Reiner, C. Lefebvre, P. Guérin, C. Piot, R. Rossi, J.-L. Dubois-Randé, J.-C. Eicher, N. Meneveau, J. R. Luson, B. Bertrand, J.-M. Schleich, F. Godart, J.-B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Parthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar, T. Moulin, J.-M. Juliard, and G. Chatellier, for the CLOSE Investigators\*

2017 © GRCI, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# CLOSE : protocole 1:1:1

- Évaluation de la fermeture du PFO + AAP versus AAP long terme ou AVK long terme.
- Randomisation possible si CI fermeture PFO ou CI AVK.
- Prévention du risque de récurrence d'AVC chez patients de 16 -60 ans ayant soit un shunt Dt-G > 30 microbulles soit un ASIA.
- Etude multicentrique (32 centres en France et 2 en Allemagne).
- 900 patients: puissance de 80% afin de m.e.e. une réduction de 50% du critère primaire (3.5% /an dans le groupe de référence), suivi sur 5 ans.
- 663 patients inclus de déc. 2008 à Déc. 2014. Suivi jusqu'à Déc. 2016. Suivi moyen de 5.3 ans (3544 patient-années)

# Répartition des patients

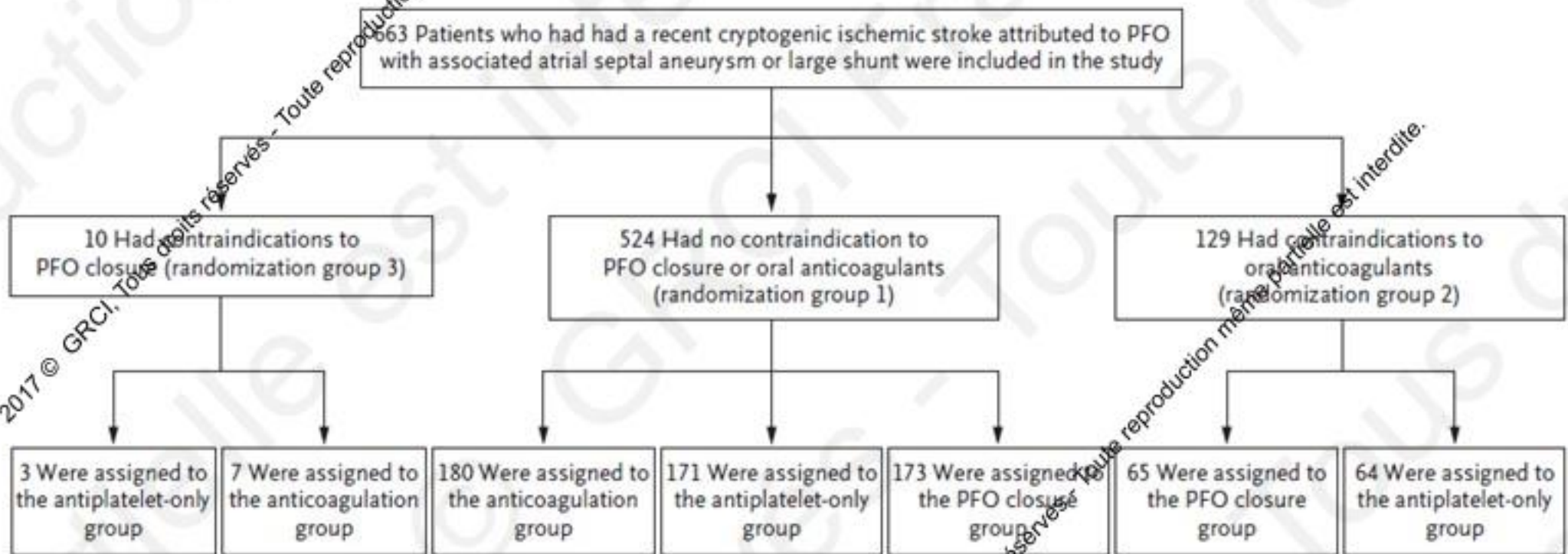
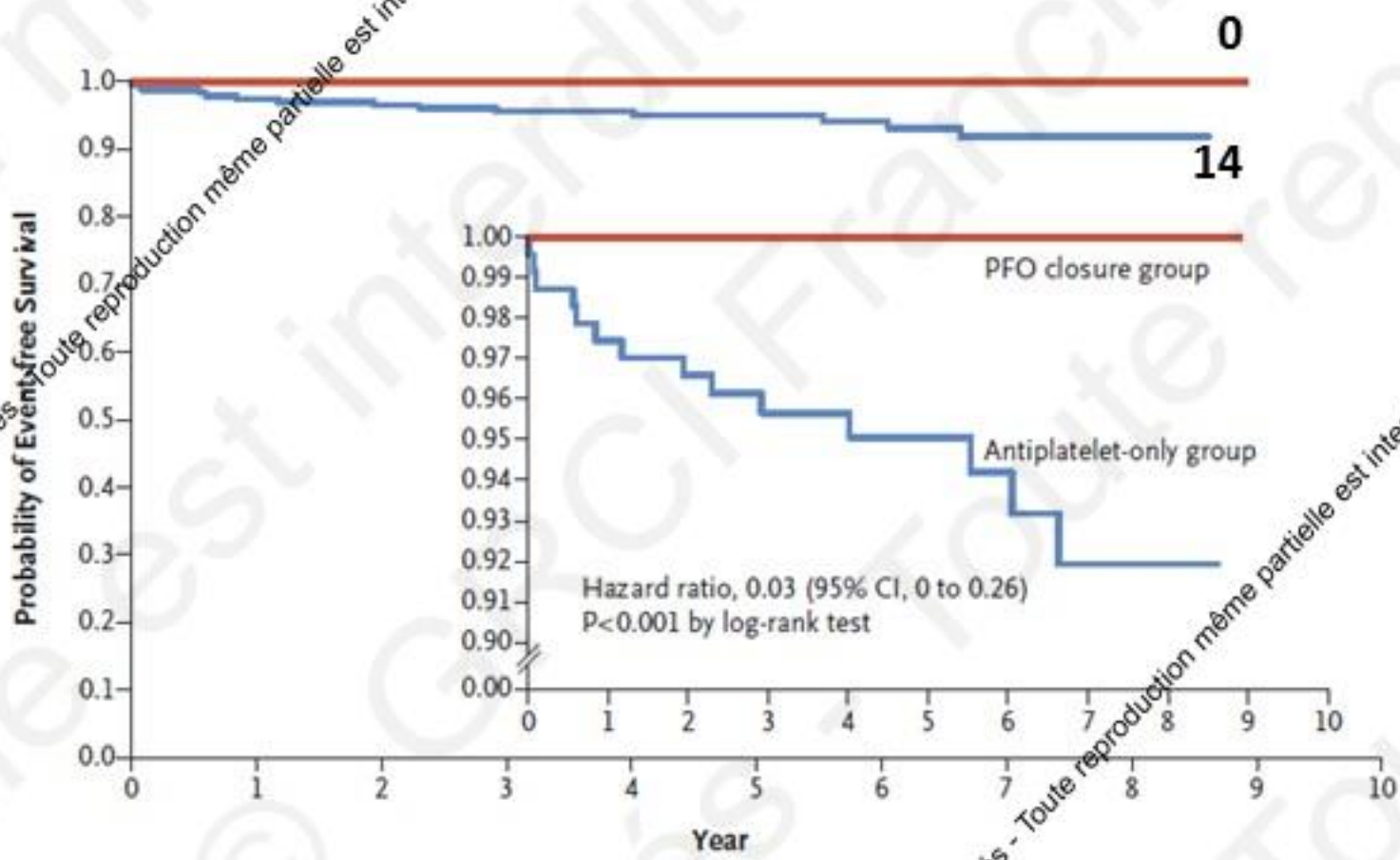


Figure 1. Randomization of Patients.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PFO closure group	238	238	232	200	179	141	99	64	20	0	0	0
Antiplatelet-only group	235	229	223	198	160	130	99	55	19	0	0	0

**Figure 2.** Kaplan–Meier Cumulative Estimates of Probability of Stroke in the PFO Closure Group versus the Antiplatelet-Only Group.

The analysis was performed in the intention-to-treat cohort, which included all patients who were randomly assigned to a treatment. The inset shows the same data on an enlarged x-axis.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

**Table 2. Efficacy Outcomes.<sup>a</sup>**

Outcome	Randomization Groups 1 and 2			P Value	Randomization Groups 1 and 3		
	PFO Closure Group (N=238)	Antiplatelet-Only Group (N=235)	Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>		Anticoagulant Group (N=187)	Antiplatelet-Only Group (N=174)	Hazard Ratio (95% CI) <sup>‡</sup>
<b>Primary efficacy outcome</b>							
Stroke in the intention-to-treat population — no. of patients	0	14§	0.03 (0.00–0.26)	<0.001	3¶	7	0.44 (0.11–1.48)
Stroke in the per-protocol population — no./total no. of patients	0/217	14/223§	0.04 (0.00–0.27)	<0.001	2/143¶	7/164§	0.37 (0.07–1.38)
<b>Secondary efficacy outcomes</b>							
Disabling stroke**	0	1	0.33 (0.00–6.18)	0.63	1	1	0.96 (0.08–11.85)
Cerebral hemorrhage	0	0	NA	NA	0	0	NA
Ischemic stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism	8	21	0.39 (0.16–0.82)	0.01	8	12	0.64 (0.26–1.50)
Transient ischemic attack	8	8	0.97 (0.37–2.56)	0.96	5	6	0.80 (0.25–2.52)
Systemic embolism	0	0	NA	NA	0	0	NA
Death from any cause	0	0	NA	NA	1††	0	2.84 (0.15–414.86)
Success of device implantation — no./total no. (%)‡‡	234/235 (99.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Success of PFO closure — no./total no. (%)§§	202/228 (88.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Complications

**Table 3. Procedural Complications and Serious Adverse Events.\***

Complication or Event	Randomization Groups 1 and 2			Randomization Groups 1 and 3		
	PFO Closure Group (N=238)	Antiplatelet-Only Group (N=235)	P Value	Anticoagulant Group (N=187)	Antiplatelet-Only Group (N=174)	P Value
	no. of patients (%)			no. of patients (%)		
Major or fatal device-related or procedure-related complication†	14 (5.9)	NA	NA	NA	NA	NA
Major or fatal bleeding complication	2 (0.8)	5 (2.1)	0.28	10 (5.4)	4 (2.3)	0.18
Atrial fibrillation or flutter‡	11 (4.6)§	2 (0.9)	0.02	0	2 (1.1)	0.23
Death	0	0	NA	1 (0.5)¶	0	0.65
At least one serious adverse event	85 (35.7)	78 (33.2)	0.56	62 (33.2)	59 (33.9)	0.88

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Gore REDUCE

Sondergaard L. NEJM 2017; 377: 1033-42

- 63 centres Europe, Canada et USA
- Patients de 18 à 59 ans
- Shunt Dt-G à partir de 1 microbulle
- Fermeture par / **Helex** puis **Cardioform** (GSO)
- Echocardi. de contraste à 1 / 12 et 24 mois
- 2 co-critères primaires de jugement
- Analyse statistique « complexe »

# Résultats

- **n= 664 patients inclus de déc. 2008 à fév. 2015**
- Durée médiane de suivi de **3,2 ans**
- Fermeture réalisée dans 93,7%, effective à 2 ans dans 75,6 % des cas
- **Récidive d'AVC**
  - Groupe fermeture: n=6 soit 1,4%
  - Groupe AAP: n=12 soit 5,4% **(p < 0.002)**
- **FA ou flutter**
  - **6,6 % vs 0,4% (p < 0.001)**
  - 83% dans les 45 1<sup>er</sup> jours après procédure
  - Résolutifs dans les 2 semaines dans 59% des cas

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

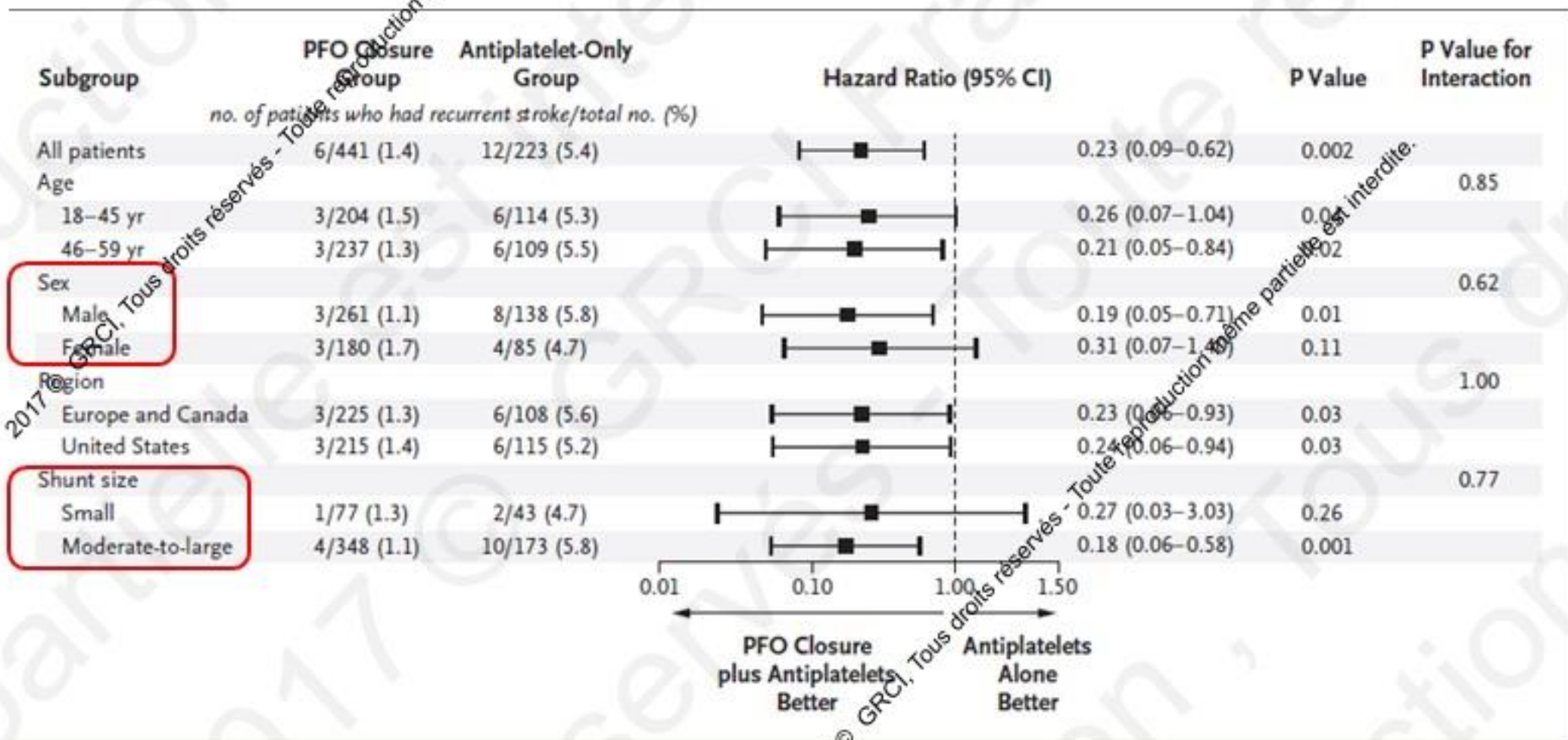


Figure 2. Exploratory Analyses to Evaluate Heterogeneity in Relation to Baseline Covariates.



# Taux récurrence d'AVC / RESPECT 2017

	Fermeture PFO	Traitement médical
1 an	1,3 %	1,7 %
2 ans	1,6 %	3,0 %
5 ans	2,2 %	6,4 %

Récidives: 18 vs 28 / **p = 0,046**

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Après CLOSE

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# 3 études négatives

Trial Name (Year of Publication)	No. of Patients	Mean or Median No. of Years of Follow-up	Comparator	Primary Outcome	Hazard Ratio <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
Trials with negative findings						
CLOSURE I (2012) <sup>1</sup>	909	2	Antiplatelet therapy, warfarin, or both	Composite of stroke or transient ischemic attack at 2 years, death from any cause during the first 30 days, or death from neurologic causes between 31 days and 2 years after randomization	0.78	0.37
PC (2013) <sup>3</sup>	909	4.1 (PFO closure group), 4.0 (medical-therapy group)	Antiplatelet therapy or anticoagulation <sup>‡</sup>	Composite of death, stroke, transient ischemic attack, or peripheral embolism	0.63	0.34
RESPECT (2013) <sup>4</sup>	980	2.1	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.49	0.08

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# 3 études positives

## Trials with positive findings

Gore REDUCE (2017) <sup>5</sup>	664	3.2	Antiplatelet therapy	Ischemic stroke and new brain infarction on imaging	0.23	0.002
COSE (2017) <sup>6</sup>	663	5.3	Antiplatelet therapy or anticoagulation‡	Stroke	0.03	<0.001
RESPECT extended follow-up (2017) <sup>7</sup>	980	5.9	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.55	0.046

# Pourquoi des études négatives et positives

- Sélection différente des patients
  - Shunt important ou ASIA
  - Bilan étiologique « strict »
- Choix du groupe contrôle
  - Versus AAP ou anticoagulant => 2 groupes  $\neq$
  - Maintien AAP dans le groupe fermeture
- Durée du suivi
  - M.e.e. d'une différence si suivi long

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © GRCI, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Les questions sans réponses ...

- Fermeture du FOP chez:
  - patients > 60 ans ?
  - Patients ayant une autre cause potentielle d'AVC ?
  - En cas d'AIT sans infarctus cérébral ?
- Pronostic des FA induites par la fermeture
- Dépistage de la FA lors du bilan initial ?
- Durée optimale des AAP après fermeture ?
- Efficacité respective des dispositifs de fermeture

# Conclusion

