



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



UNIVERSITÉ
LAVAL

AVC cardioembolique Quoi de neuf en FA et foramen ovale perméable?

Jean Champagne, MD

Cardiologue, IUCPQ

Chef du secteur d'électrophysiologie

Professeur titulaire de clinique

Conflit d'intérêt

- Conférencier BMS-Pfizer, Boehringer, Bayer, Servier
- Recherche clinique Medtronic, Boston-Scientific, Abbott, Biosense Webster, LivaNova, Biotronik



Objectifs

- Identifier le rôle des anticoagulants directs incluant l'edoxaban dans la prévention des AVC dans la FA non-valvulaire selon les recommandations canadiennes de la société de cardiologie.
- Suivi longitudinale des études de fermeture de FOP.
- Identifier les patients éligibles pour une fermeture percutanée de l'auricule gauche afin de prévenir les ACV reliés à la FA.
 - Connaitre la technique de fermeture d'auricule gauche, son taux de succès, ses complications et le suivi.



Cas clinique

ACV cryptogénique

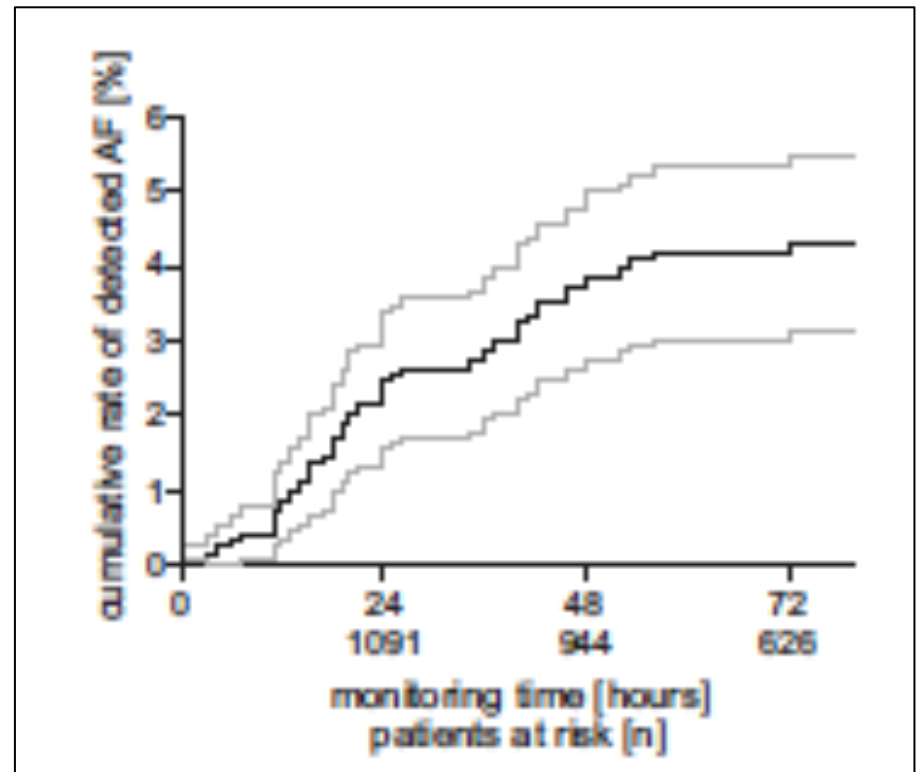
- Femme de 65 ans: ACV occipital avec hémianopsie
- ATCD: HTA, diabète, obésité
 - CHADS: 4 – CHADSVASC 6
- E/P: TA 150/86, reste SP
- Investigations négatives
 - ECG: sinusal avec ESA
 - Télémétrie 24 heures: N
 - Écho card: FE 60%, **FOP**, **anévrisme septum IA**
 - Mibi: pas ischémie
 - Doppler carotidien: N
 - Angio-TDM tête/cou/crosse aortique **?** normale

Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke

A Prospective Multicenter Cohort Study

Stroke. 2013;44:3357-3364.

- 1135 pts ACV-ICT
 - Âge moyen 67 ans
- Télémétrie
- Dg FA 24 heures:
 - 2.6% (29/1135)
- Dg FA 72 heures
 - 4.3% (ajout de 20 pts)



Noninvasive Cardiac Event Monitoring to Detect Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke

A Randomized, Controlled Trial

Stroke. 2013;44:2525-2531.

- 100 pts avec ACV-ICT récent ≤ 7 jours
- Investigation standard vs monitoring 7 jours
- Dg à 14 jours de FA: 18% vs 2%

Semble être payant de faire un monitoring rapide post-événement

Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke

David J. Gladstone, M.D., Ph.D., Melanie Spring, M.D., Paul Dorian, M.D., Val Panzov, M.D., Kevin E. Thorpe, M.Math., Judith Hall, M.Sc., Haris Vaid, B.Sc., Martin O'Donnell, M.B., Ph.D., Andreas Laupacis, M.D., Robert Côté, M.D., Mukul Sharma, M.D., John A. Blakely, M.D., Ashfaq Shuaib, M.D., Vladimir Hachinski, M.D., D.Sc., Shelagh B. Coutts, M.B., Ch.B., M.D., Demetrios J. Sahlas, M.D., Phil Teal, M.D., Samuel Yip, M.D., J. David Spence, M.D., Brian Buck, M.D., Steve Verreault, M.D., Leanne K. Casaubon, M.D., Andrew Penn, M.D., Daniel Selchen, M.D., Albert Jin, M.D., David Howse, M.D., Manu Mehdiratta, M.D., Karl Boyle, M.B., B.Ch., Richard Aviv, M.B., Ch.B., Moira K. Kapral, M.D., and Muhammad Mamdani, Pharm.D., M.P.H., for the EMBRACE Investigators and Coordinators*

- 572 pts ACV-ICT < 6mois
âgé de plus de 55 ans
- Dg FA > 30 sec
 - Holter: 3.2% (9/277)
 - monitoring 30 jours: 16% (45/280)

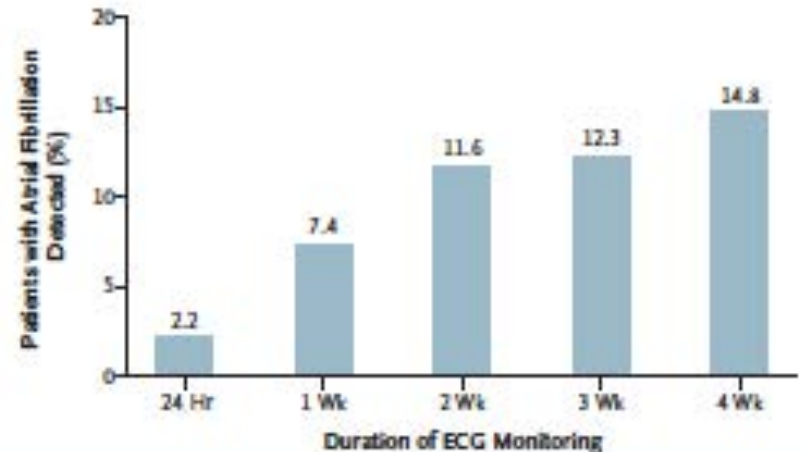


Figure 2. Incremental Yield of Prolonged ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or TIA.

The proportion of patients in whom atrial fibrillation was detected increased with increasing duration of ECG monitoring. The data reflect the timing of the first detected episode of atrial fibrillation; data for 2 patients are not shown because the exact date of the detection of atrial fibrillation was unknown. Atrial fibrillation was detected in 6 of 277 patients who underwent monitoring with a 24-hour Holter monitor (the control group). In the group of 284 patients who underwent 30-day monitoring, atrial fibrillation was detected in 21 patients within the first week of monitoring, in 33 within the first 2 weeks of monitoring, in 35 within the first 3 weeks of monitoring, and in 42 within 4 weeks of monitoring (including 1 patient with atrial fibrillation that was first detected on day 34).

Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF_{RANDOMISED}): an open-label randomised controlled trial

- N:398 ACV-ICT cryptogénique de moins de 7 jours, ≥ 60 ans, pas FA
 - Âge moyen 72 ans
 - CHADSVasc moyen: 4.8
- Randomisation 1:1
 - Holter de 10 jours départ – 3 et 6 mois
 - monitoring 24 hres (moy 73 hres)
 - Guidelines européens: 72 heures
- Détection FA > 30 sec à 6 mois
 - Holter: 14% (67% lors 1^{er} holter)
 - Standard: 5%

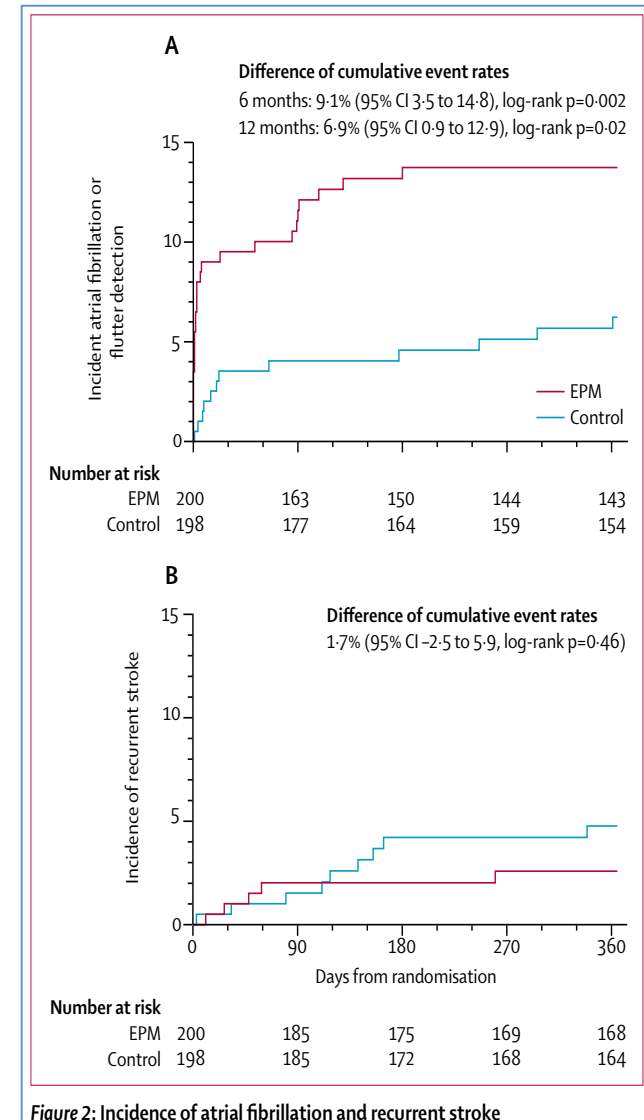
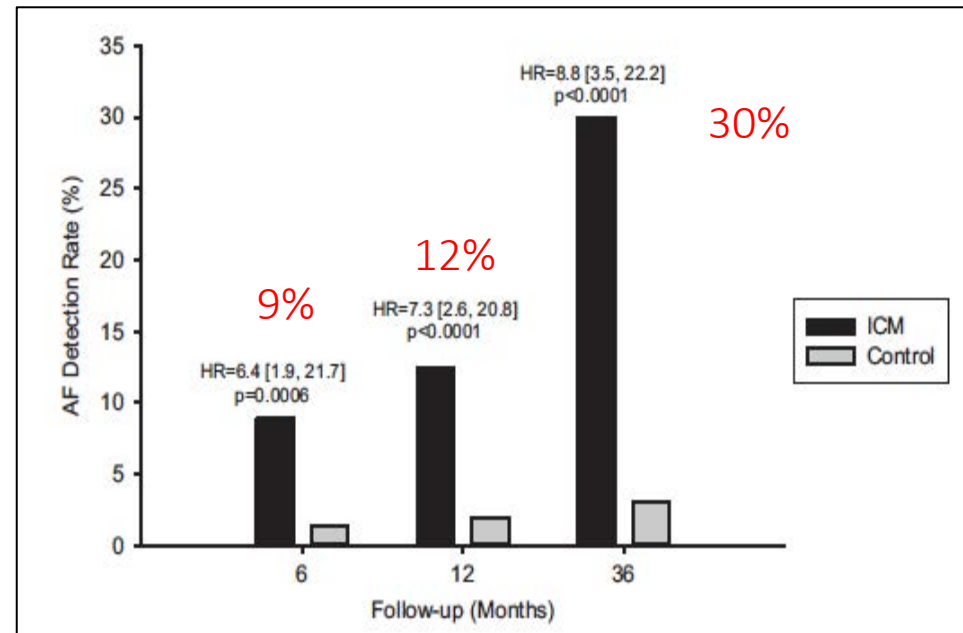


Figure 2: Incidence of atrial fibrillation and recurrent stroke

Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation

Tommaso Sanna, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D.,
Rod S. Passman, M.D., M.S.C.E., Vincenzo Di Lazzaro, M.D.,
Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Carlos A. Morillo, M.D.,
Marilyn Mollman Rymer, M.D., Vincent Thijs, M.D., Ph.D.,
Tyson Rogers, M.S., Frank Beckers, Ph.D., Kate Lindborg, Ph.D.,
and Johannes Brachmann, M.D., for the CRYSTAL AF Investigators*

- 441 pts âgé > 40 ans
 - Moniteur Reveal
- Détection FA
 - 6 mois: 9%
 - 12 mois: 12%
 - Définition: 2 minutes
 - FA asymptotique: 79%



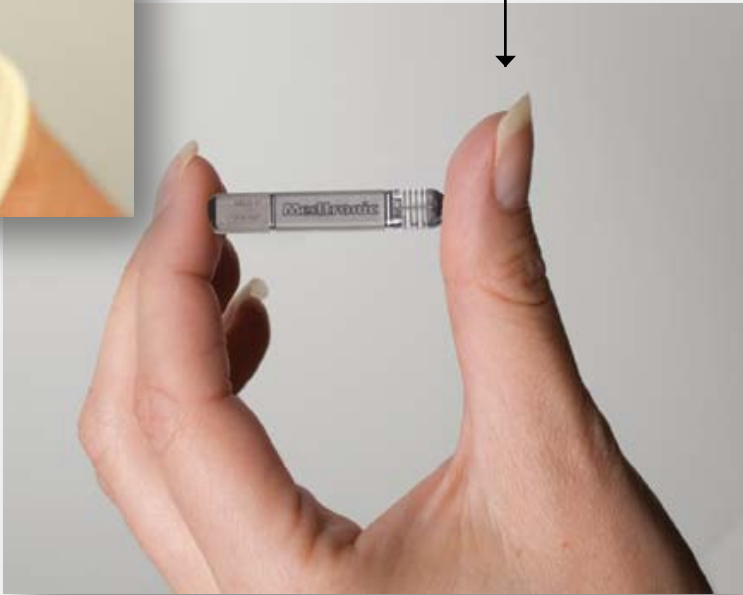
- À 6 mois: 9% vs contrôle 1.4%
- À 12 mois: 12% vs 2%

REVEAL LINK: La Miniaturisation

9.0 cc
15 g



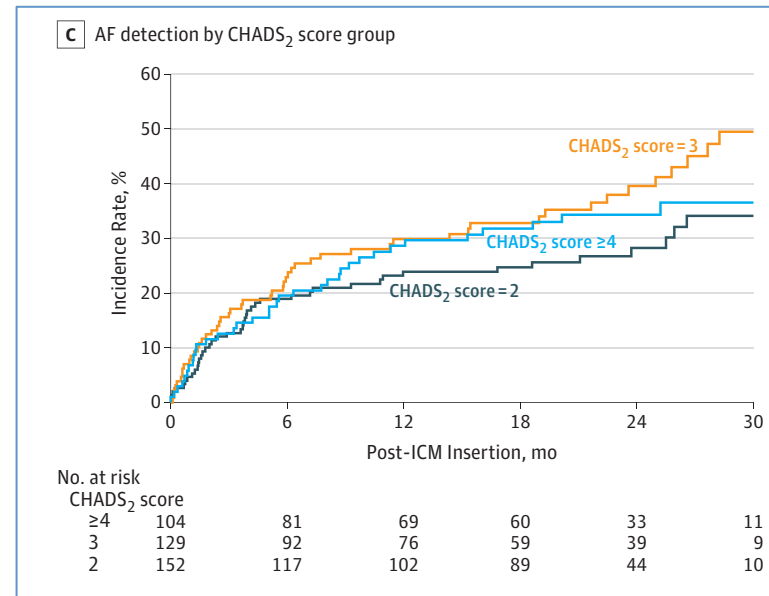
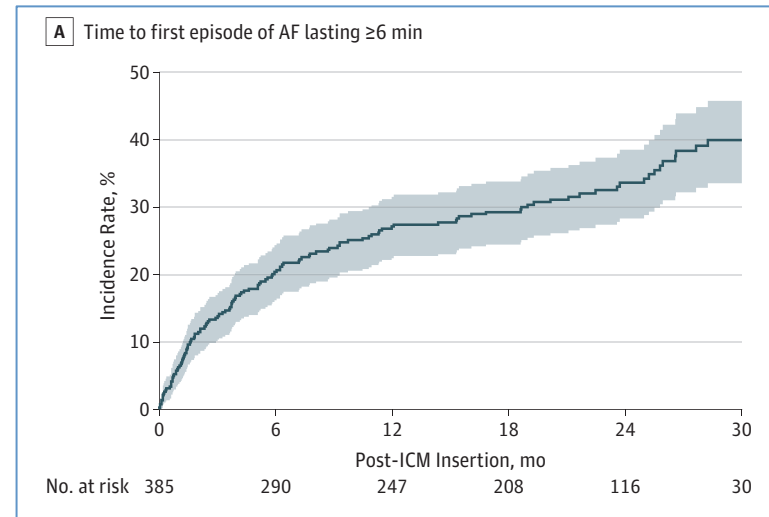
TAILLE REDUITE DE 87%



1.2 cc
2.5 g

Incidence of Previously Undiagnosed Atrial Fibrillation Using Insertable Cardiac Monitors in a High-Risk Population The REVEAL AF Study

- N: 385 sans FA
 - CHADS₂ ≥3 ou 2 avec MCAS, ins.rénale, MPOC, apnée
 - ATCD AVC-ICT: 39%
 - âge moyen **72 ans**
 - _chadsvasc 4.4, chads moyen 2.9
- Détection FA > 6 min
 - 30 jours: 6%
 - 6 mois: 20%
 - **12 mois: 27%**
 - 18 mois: 29%
 - 30 mois: 40%
 - Pas différence entre CHADS₂

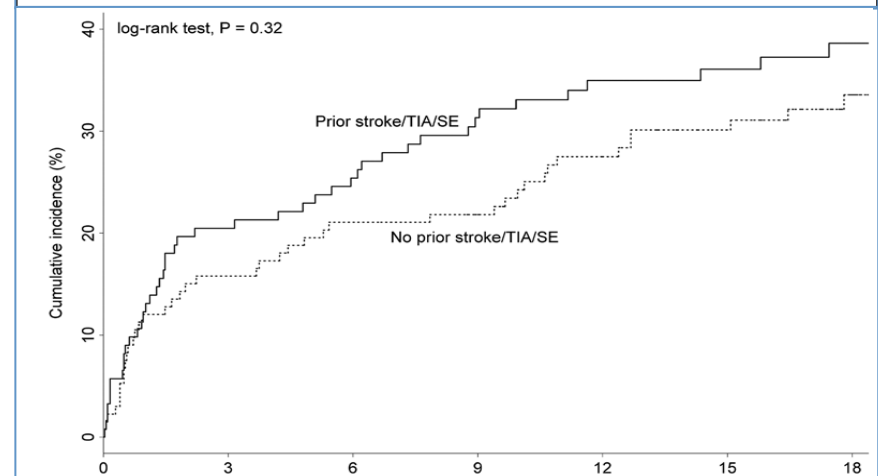
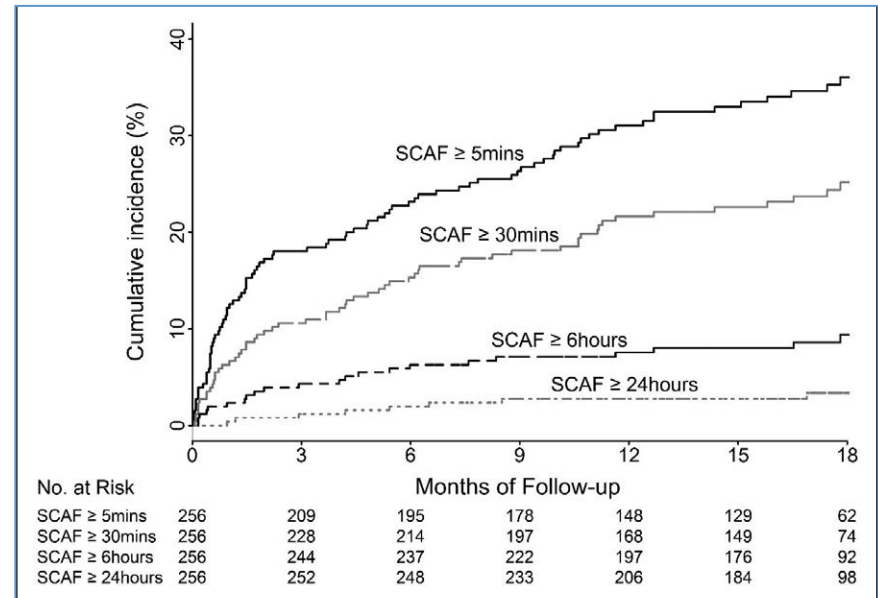


Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients

Jeff S. Healey, Marco Alings, Andrew Ha, Peter Leong-Sit, David H. Birnie, Jacob J. de Graaf, Michel Freericks, Atul Verma, Jia Wang, Darryl Leong, Hisham Dokainish, Francois Philippon, Walid Barake, William F. McIntyre, Kim Simek, Michael D. Hill, Shamir R. Mehta, Mark Carlson, Frank Smeele, A. Shekhar Pandey and Stuart J. Connolly
on behalf of the ASSERT-II Investigators

Circulation. 2017;136:1276-1283; originally published online August 4, 2017;

- N:256 sans FA avec confirm st-jude
 - ≥ 65 ans avec chadsvasc ≥ 2 ou apnée ou BMI >30 , OG 44mm+/58ml
 - ATCD ACV-ICT: 48%
 - Âge moyen 75 ans, chadVasc 4
- Incidence FA: 31% à 1 an
 - Prédicteurs: OG, âge

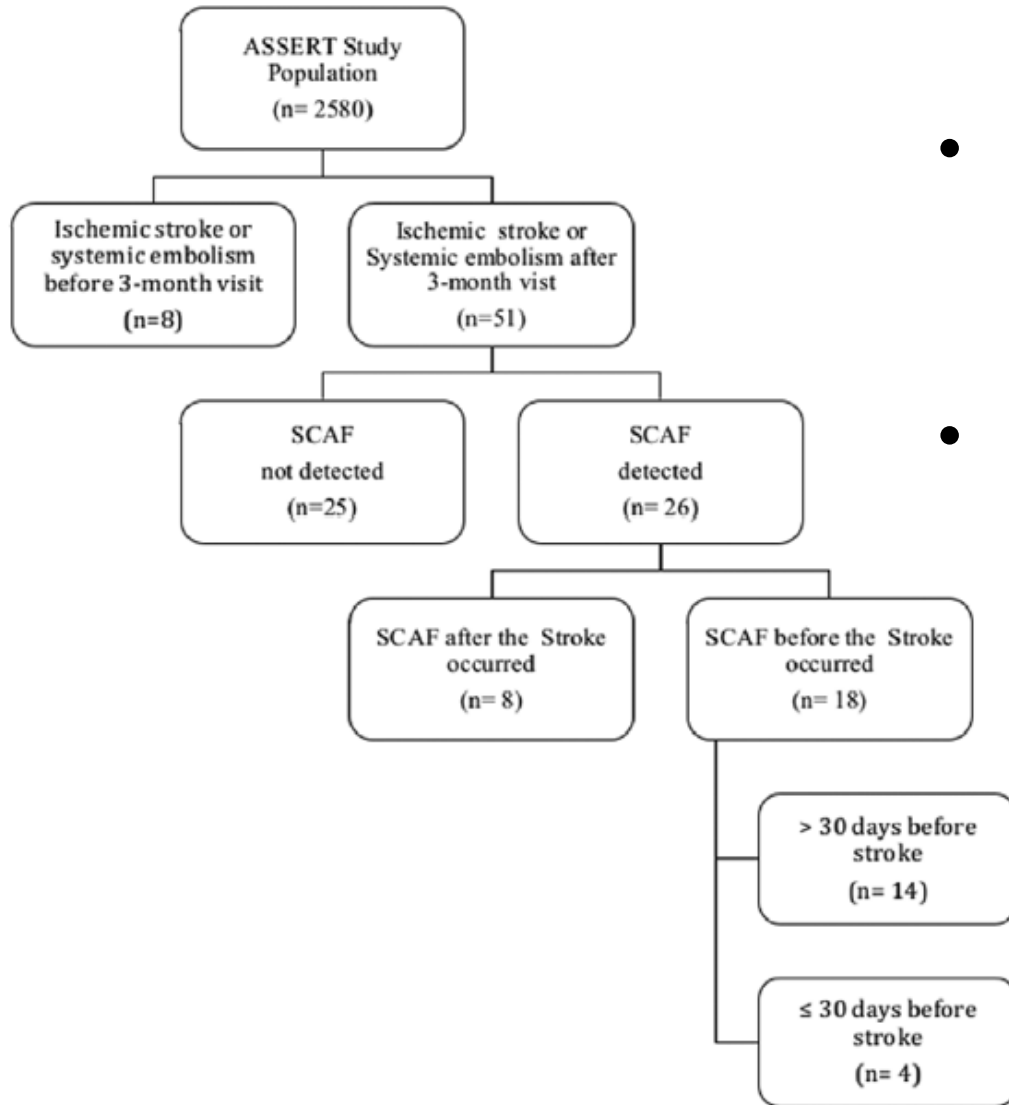


TRENDS: relation temporelle entre FA et ACV?

Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. Heart Rhythm 2011;8:1416-23.

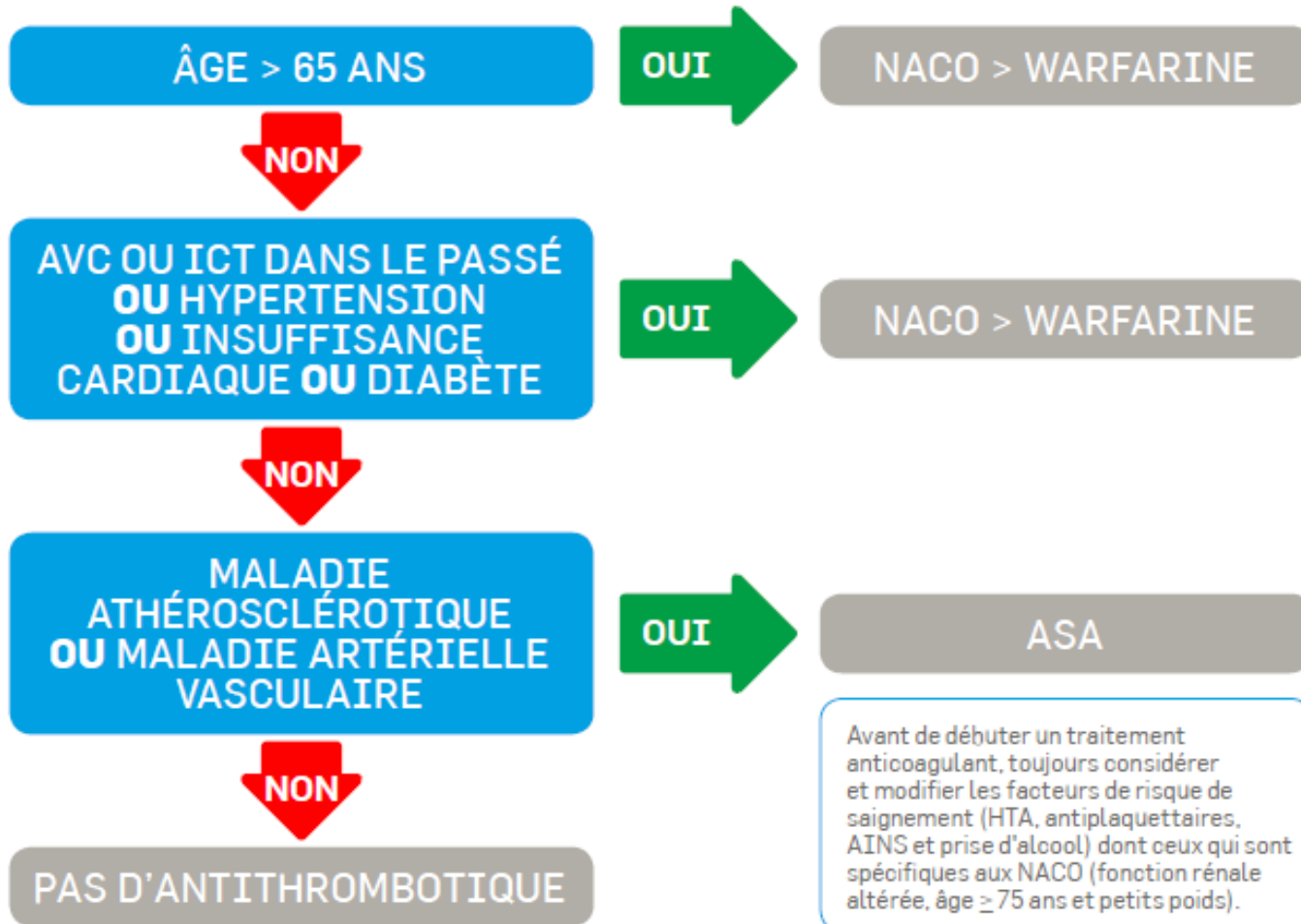
- ACV chez 40 patients avec monitoring OK
- Absence TA-FA dans les 30 jours précédent ACV
 - chez 73% (29/40)
- Notion de FA avant ACV: 20 patients
 - Épisode plus récent FA: 166 +/- 189 jours

Temporal Relationship Between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic Events



- FA sub-clinique avant ou post AVC: 51%
 - + récent: 339 jours
- Seulement 8% avec FA dernier 30 jours

CAS CLINIQUE: FA



Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Guide NACO édition 2.0 (août 2017)

Inhibiteur direct de la thrombine

DABIGATRAN

Pradaxa^{md}



Capsules 110 et 150 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

RIVAROXABAN

Xarelto^{md}



Comprimés 10, 15 et 20 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

APIXABAN

Eliquis^{md}



Comprimés 2,5 et 5 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

ÉDOXABAN

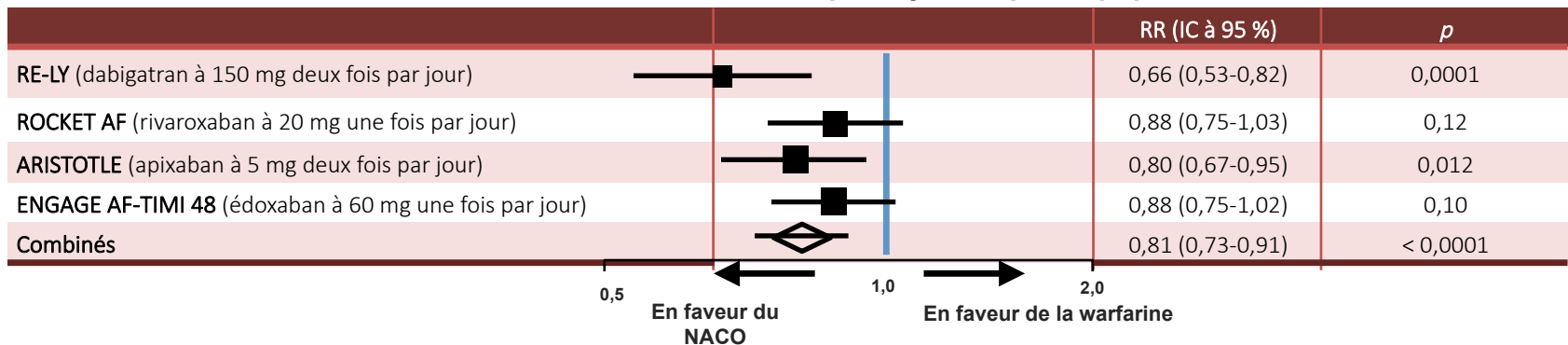
Lixiana^{md}



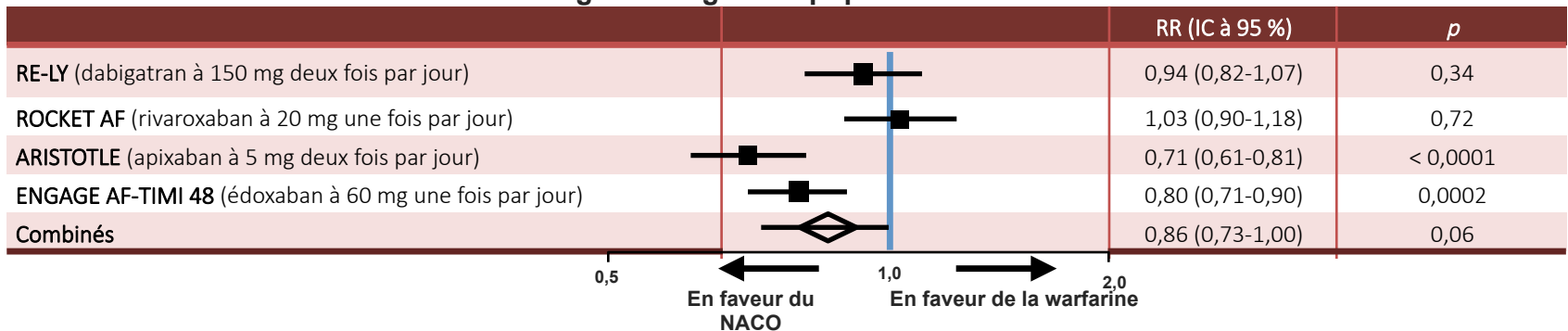
Comprimés 30 et 60 mg

Principaux essais de phase III sur les NACO : Efficacité et innocuité c. la warfarine

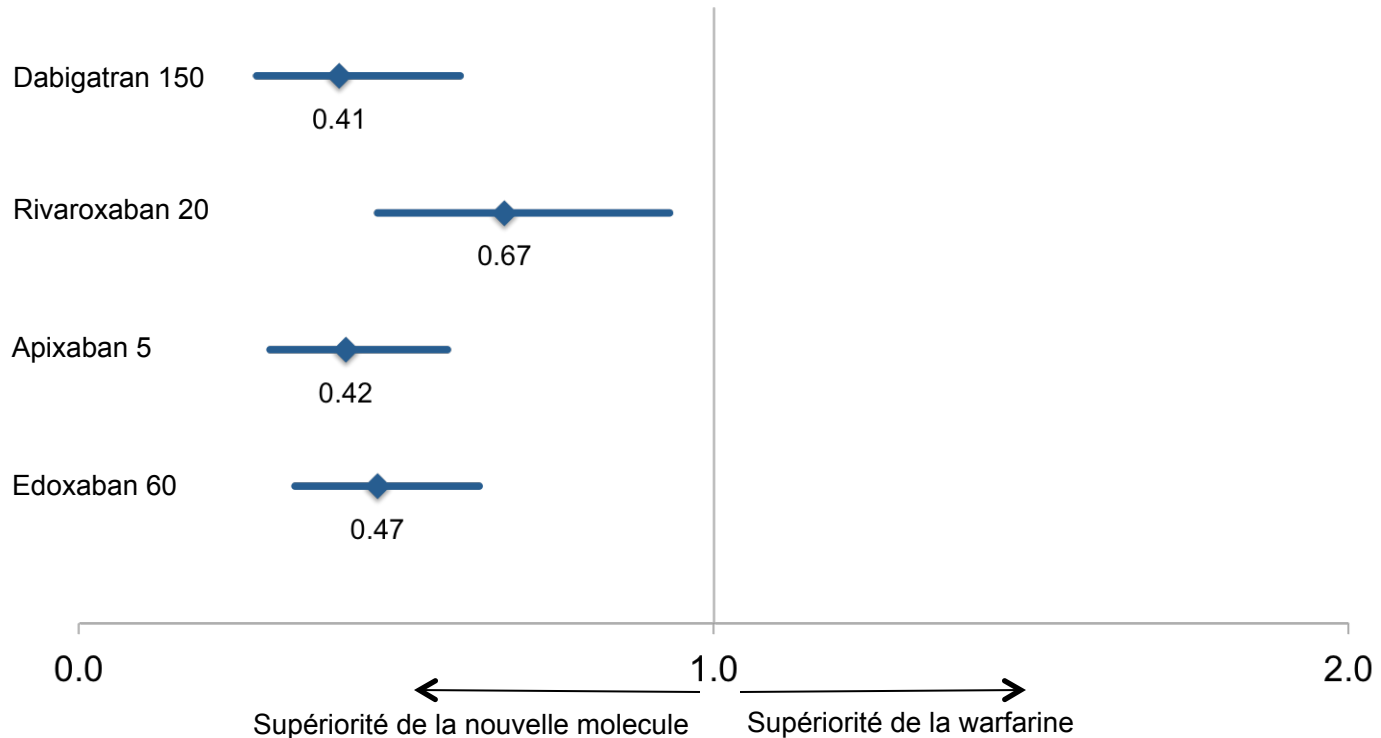
AVC et événements emboliques systémiques – populations IDT



Saignement grave – populations IDT



Hémorragie intracrânienne (AVC hémorragique)

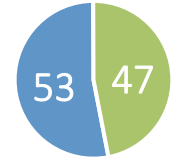
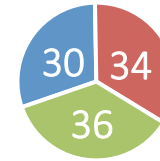
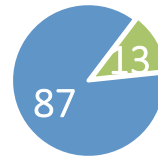
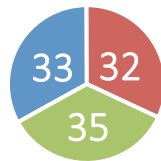
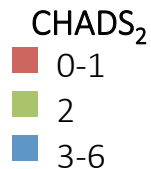


Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
Trends Cardiovasc Med. 2015 May;25(4):315-36.

- Diminution de la mortalité d'environ 10% vs. warfarine

Caractéristiques initiales des patients des principaux essais de phase III sur les NACO

	RE-LY ¹ (Dabigatran)	ROCKET AF ² (Rivaroxaban)	ARISTOTLE ³ (Apixaban)	ENGAGE AF ⁴ (Édoxaban)
Randomisés, N	18 113	14 264	18 201	21 105
Âge ≥ 75 ans	72 ± 9	73 (65-78)	70 (63-76)	72 (64-78)
Femmes, %	37	40	36	38
Jamais traités par un AVK, %	50	38	43	41
Utilisation d'aspirine, %	40	36	31	29
Score moyen CHADS ₂ (É.-T.)	2,2 (1,2)	3,5 (0,94)	2,1 (1,1)	2,8 (0,97)
Réduction de dose à la randomisation, n (%)	0	1490 (21)	428 (4.7)	1784 (25)
Réduction de dose au cours de l'étude	NON	NON	NON	OUI



- Pas aliment

Perspectives des essais cliniques randomisés: Réduction appropriée de la dose

	ARISTOTLE ³ Api 2.5mg vs. Warfarine		RELY ^{1*} D 110mg vs. Warfarine		ROCKET-AF ² Riva 15mg vs. Warfarine		ENGAGE-AF ⁴ Edo 30mg vs. Warfarin	
	428 patients sur Api 2.5mg 2 critères cliniques sur 3		2957 patients sur D110 Age ≥ 75 ans		1490 patients sur Riva 15mg CrCl 30–49 mL/min		1784 patients sur DR 30mg ≥1 critères cliniques	
	RR 95% CI	P-value	RR 95% CI	P Int	RR 95% CI	P Int	RR 95% CI	P Int
Stroke/SEE	0.50 (0.25, 1.02)	-	0.88 (0.66–1.17)	0.81	0.88 (0.65, 1.19)	0.9	0.81 (0.58, 1.13)	0.85
Major bleeding	0.50 (0.29,0.86)	-	1.01 (0.83–1.23)	0.0003	0.98 (0.84, 1.14)	0.735	0.63 (0.50-0.81)	0.023

*** Réduction de la dose d'édoxaban de 50 % dans l'une des situations suivantes :**

- CICr : 30-50 mL/min
- Poids ≤ 60 kg
- Prise d'un inhibiteur puissant de la P-gp

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
IMPACT SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
DES AOD*

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Amiodarone	P-gp substrat mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	Absence de données PK ⁴	↑ 40 %
Antiacides ¹	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas effet	Pas effet	Pas effet
Atorvastatine	P-gp & CYP3A4	↓ 20 %	Pas effet	Absence de données PK ⁴	↓ 15 %
Digoxine	P-gp	Pas effet	Pas effet	Pas effet	Pas effet
Diltiazem	P-gp CYP3A4 faible	Absence de données PK ⁴	Absence de données PK ⁴	↑ 40 %	Absence de données PK ⁴
Dronédarone	P-gp & CYP3A4	↑ 114-136 %	Absence de données PK ⁴	Absence de données PK ⁴	↑ 85 %
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK ⁴	↑ 42 %	Absence de données PK ⁴	Absence de données PK ⁴
Vérapamil ²	P-gp CYP3A4 faible	↑ 12-180 %	Absence de données PK ⁴	Absence de données PK ⁴	↑ 50 %
Clarithromycine Erythromycine	P-gp & CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54%	Absence de données PK ⁴	↑ 85 %
Cyclosporine Tacrolimus	P-gp		Absence de données PK ⁴	Absence de données PK ⁴	↑ 73 %
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) ³	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑	Jusqu'à ↑ 200 %
Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Rifampicine Carbamazépine ⁵ Phénytoïne ⁵ Phénobarbital ⁵ Millepertuis ⁵	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %	↓ 34 %
Jus de pampleousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas effet	Effet mineur	PRUDENCE! Éviter association.	Pas effet

¹ Dexlansoprazole, esoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole, ranitidine, cimétidine, antiacides liquides (ex : Maalox^{md}), etc.

² Espacer la prise du dabigatran de 2 hrs avec le vérapamil afin d'éviter l'interaction.

³ Ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, etc.

⁴ Absence de données pharmacocinétiques (PK). Interaction clinique peu probable OU n'ayant pas démontré d'impact clinique significatif dans la littérature scientifique.

⁵ Aucune interaction avec les anticonvulsivants suivants: lévétiracétam, lacosamide, lamotrigine, acide valproïque et oxcarbazépine.

* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4 et de la fonction rénale du patient pour évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

Légende

 : Utilisation contre-indiquée. Éviter l'administration concomitante.

 : Diminuer la dose d'édoxaban à 30 mg ID.



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Cas clinique

ACV cryptogénique

- Femme de 38 ans: ACV occipital avec hémianopsie
- ATCD: aucun
- E/P: TA 150/86, reste SP
- Investigations négatives
 - ECG: sinusal avec ESA
 - Télémétrie 72 heures: N
 - Écho card: FE 60%, **FOP**, **anévrisme septum IA**
 - Doppler carotidien: N
 - Angio-TDM tête/cou/crosse aortique **?** normale

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

J.-L. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Béjot, F. Vuillier, O. 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. Lussion, B. Bertrand, J.-M. Schleich, F. Godart, J.-B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Barthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar, T. Moulin, J.-M. Juliard, and G. Chatellier, for the CLOSE Investigators*

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Lars Søndergaard, M.D., Scott E. Kasner, M.D., John F. Rhodes, M.D.,
Grethe Andersen, M.D., D.M.Sc., Helle K. Iversen, M.D., D.M.Sc.,
Jens E. Nielsen-Kudsk, M.D., D.M.Sc., Magnus Settergren, M.D., Ph.D.,
Christina Sjöstrand, M.D., Ph.D., Risto O. Roine, M.D.,
David Hildick-Smith, M.D., J. David Spence, M.D., and Lars Thomassen, M.D.,
for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators*

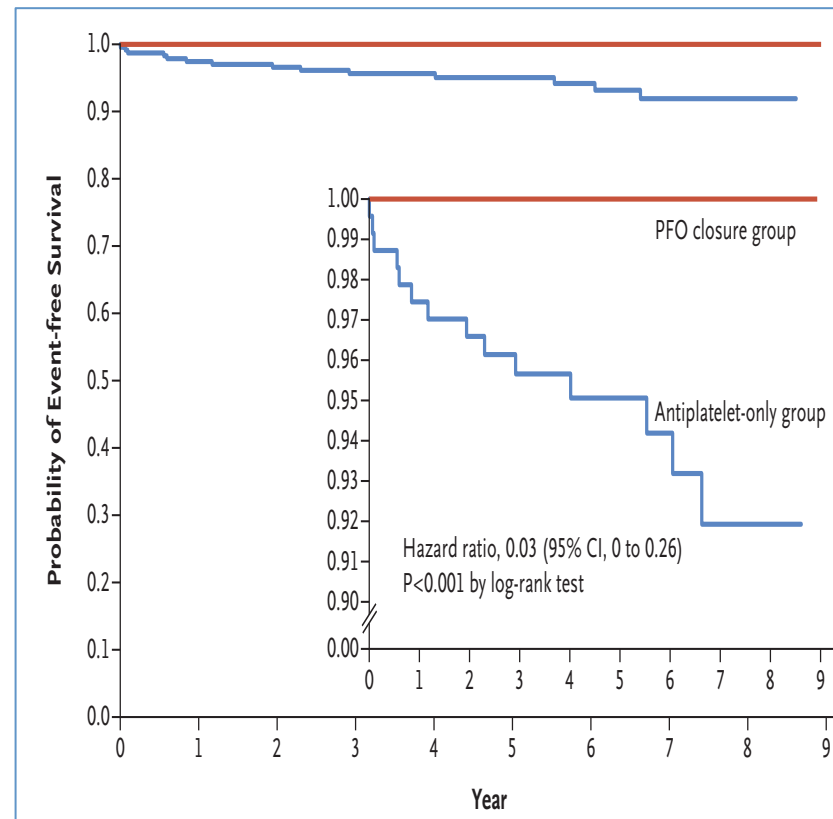
Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

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

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

CLOSE

- AVC ischémique cryptogénique
 - âge 16-60 ans
 - N: 663 avec suivi de 5.3 ans
 - âge 43 moyen
 - ETO
 - § Anévrisme septum IA >10mm
 - § Large shunt avec >30 microbulles OG en 3 battements
- ACV: 0/238 vs 14/235
 - Estimation ACV 5 ans: 4.9%
 - anévrisme septum IA
- Incidence FA: 4.6 vs 0.9%

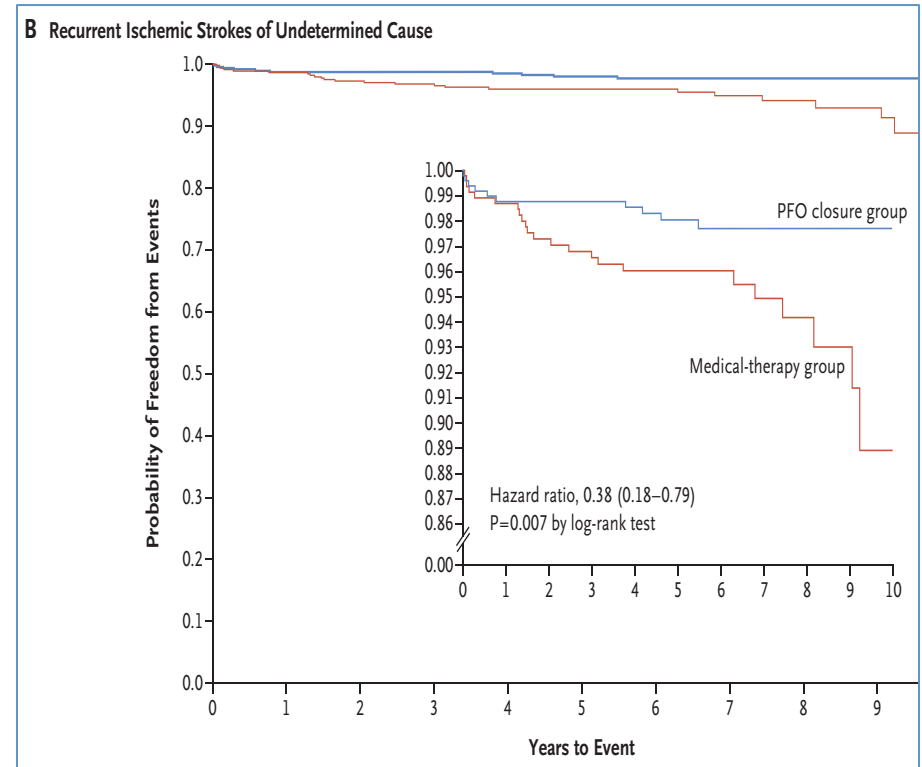


- PFO closure group: ASA + plavix 3 mois suivi 1 antiplaquettaire

Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

RESPECT

- N: 980 entre 18-60 ans
 - Suivi 5.9 ans
 - Âge moyen: 46 ans
 - ETO: FO perméable
 - 36% anévrisme septum IA
- **?** embolies pulmonaires et thromboses veineuses dans le groupe PFO closure
 - + ACO Rx médical

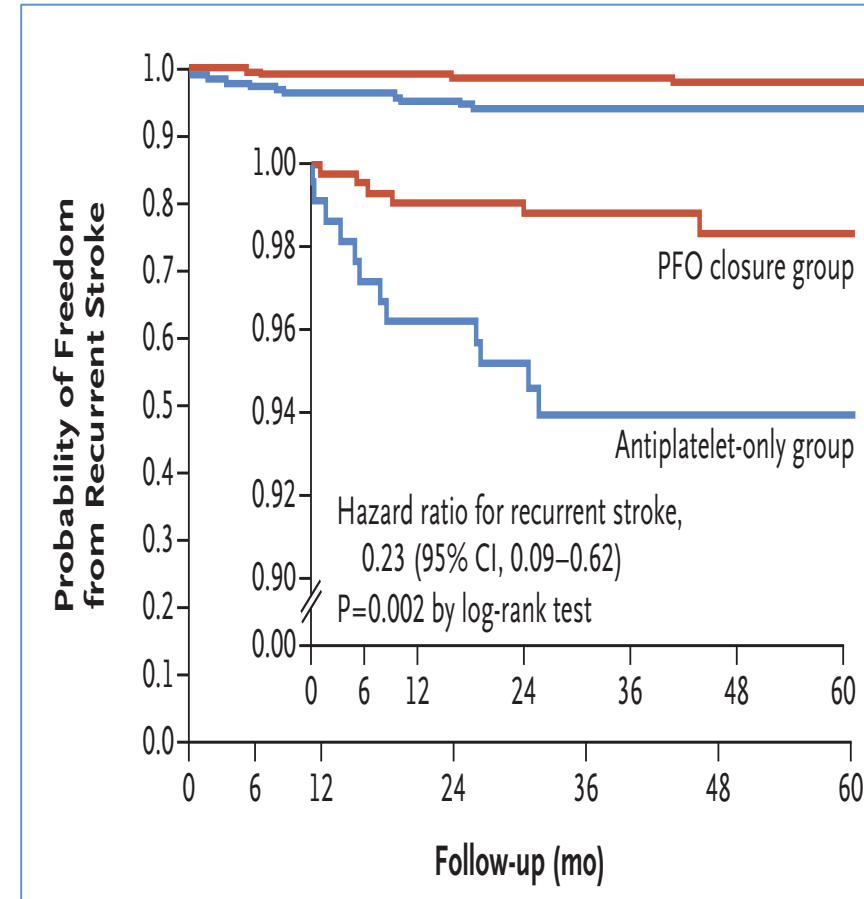


- Récidive ACV ischémique
- PFO closure: 3.6% vs 5.8%

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Gore REDUCE

- N: 664, âge moyen 45 ans
 - Suivi 3.2 ans
 - ETO avec FOP (mod-large 81%)
 - Large: > 25 microbulles en 3 cycles
 - Modéré: 6-25
 - § Léger: 1-5
- Fermeture FOP:
 - + FA 6.6% vs 0.4%
 - Relié à la prothèse 1.4%



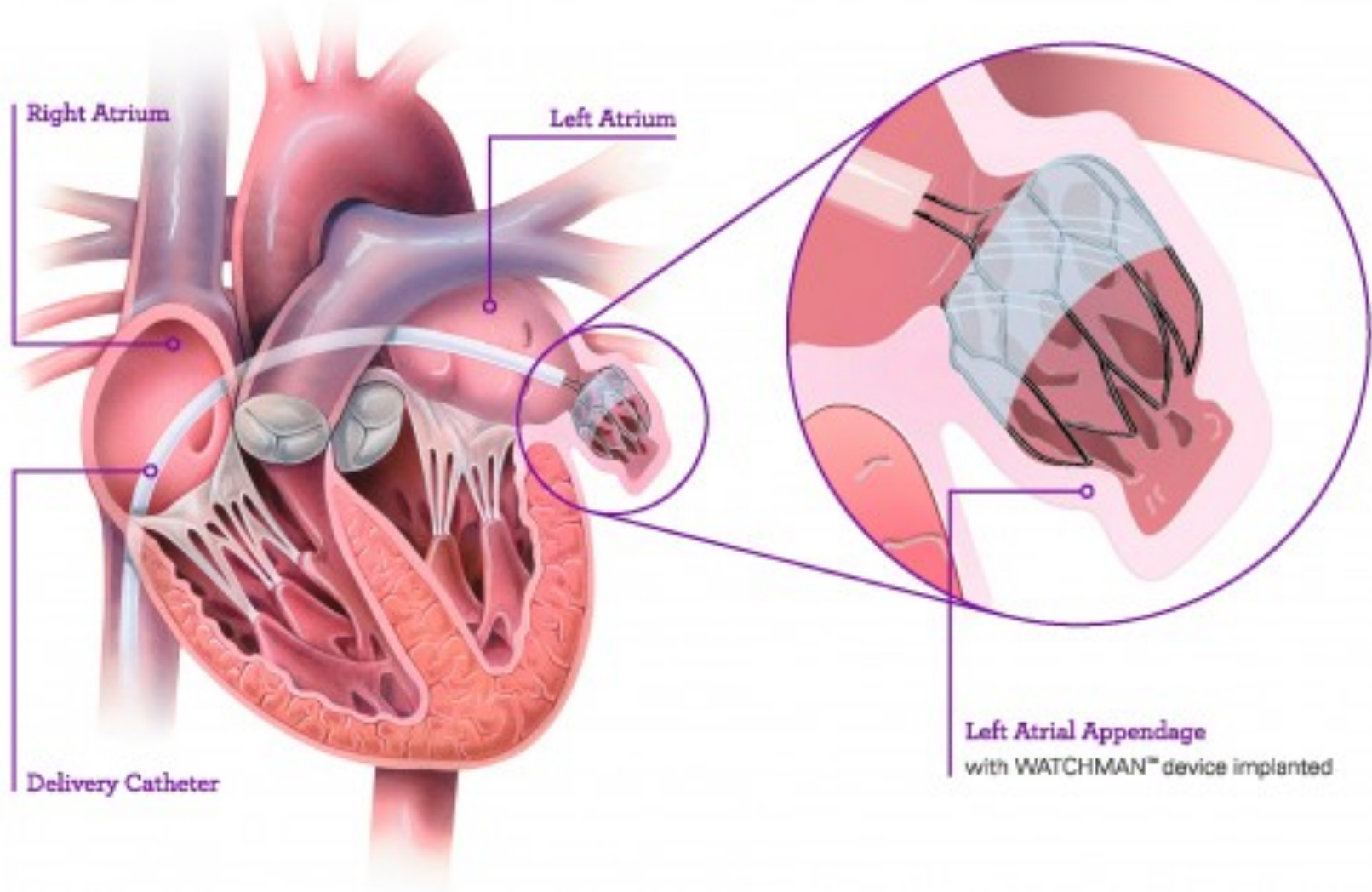
**ACV clinique ischémique
1.4% vs 5.4%**

CAS Clinique

- Hospitalisée à 2 reprises pour anémie sur spoliation digestive
- 5 transfusions dans le dernier 3 mois
- Dg: angiodysplasie du grêle
- Contre-indication relative à l'anticoagulation
- Quoi faire?
 - CHADS 4: RISQUE 8.5% AVC/annuellement

Prévention de l'AVC

Fermeture percutanée de l'auricule gauche



Prévention de l'AVC

la place de la fermeture de l'auricule gauche

- 90 % des thrombus originent de l'auricule gauche
- L'exclusion de l'auricule gauche prévient-elle l'AVC??



➤ Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial

David R Holmes, Vivek Y Reddy, Zoltan G Turi, Shephal K Doshi, Horst Sievert, Maurice Buchbinder, Christopher M Mullin, Peter Sicks, for the PROTECT AF Investigators*

Lancet 2009; 374: 534-42

PROTECT-AF: Inclusion/Exclusion

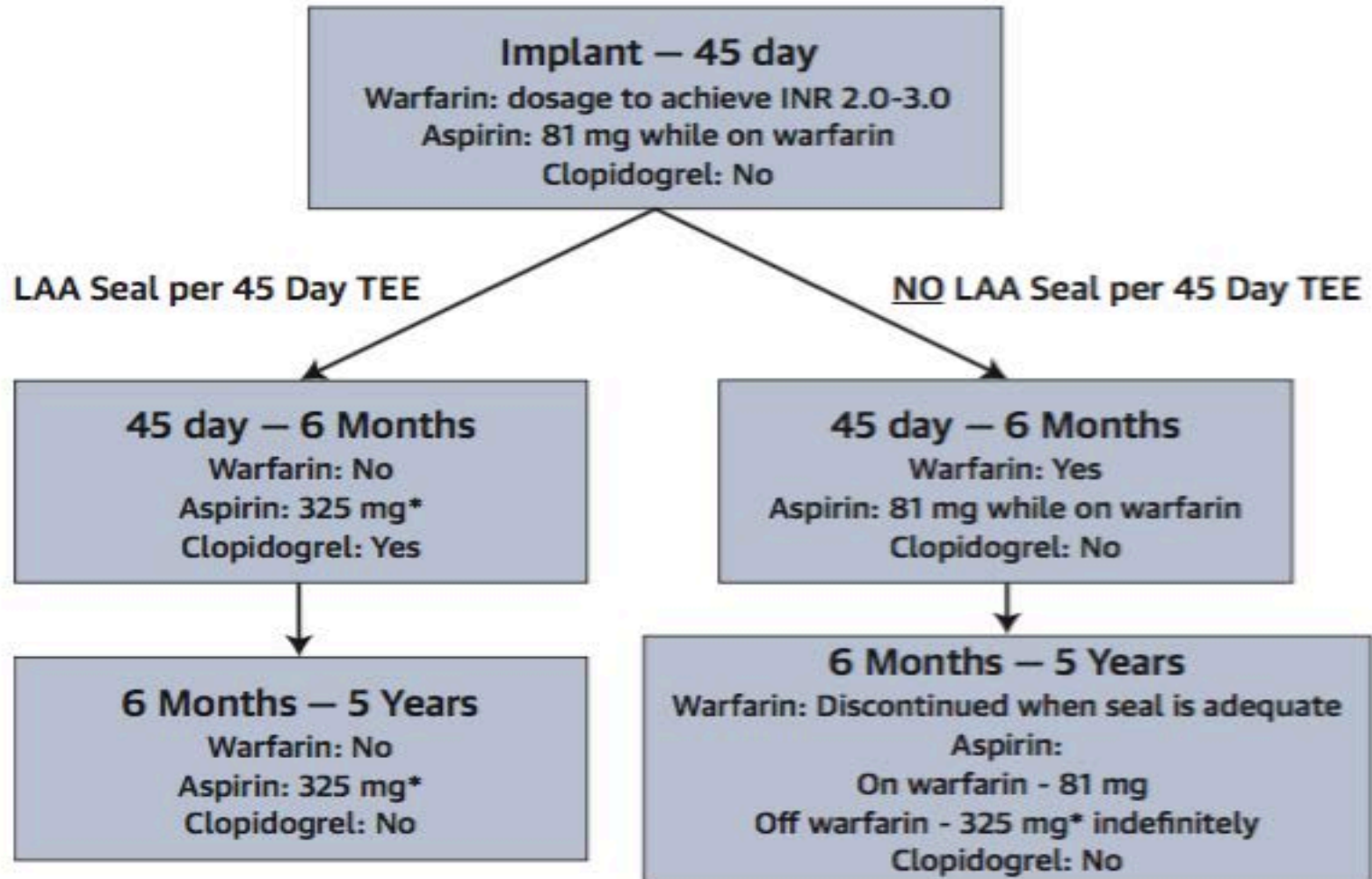
Inclusion:

- Paroxysmal / Persistent / Permanent AF
- CHADS \geq 1 (CHF, HTN, \geq 75 yr, Diabetes, TIA/CVA)
- Eligible for long-term Warfarin therapy

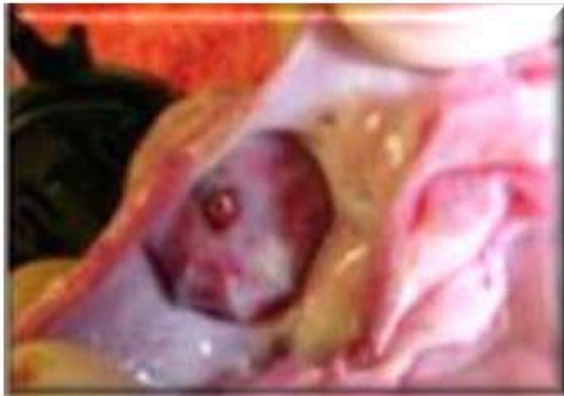
Exclusion

- Mechanical valve or long-term Warfarin needed
- Contraindication to Warfarin
- TEE exclusion: anatomy, atheroma, MV stenosis, tumor
- Symptomatic Carotid disease
- LVEF $<$ 30%
- ASD / Atrial septal repair or closure device
- CV/Ablation planned within 30 days
- Unable to take ASA / Plavix[®]
- LAA Obliterated

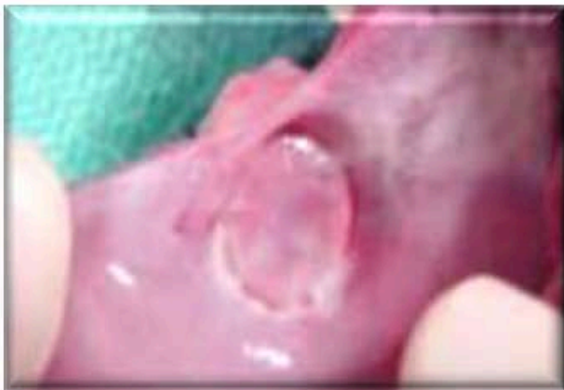
Recommendations de la médication dans le groupe Watchman



Endothérialisation de la prothèse



Canine Model - 30 Day



Canine Model - 45 Day



Human Pathology - 9 Months Post-implant
(Non-device related death)



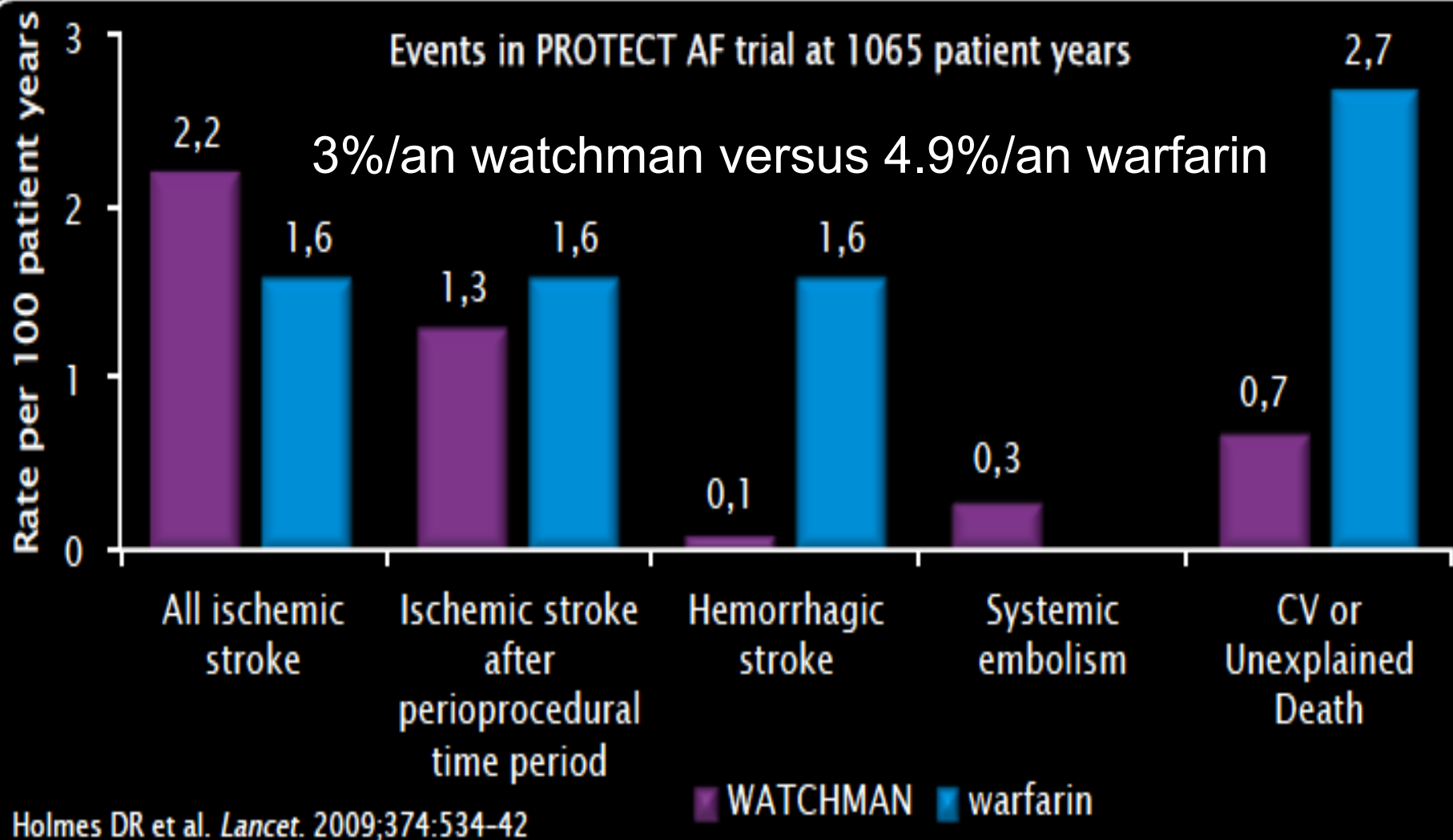
Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial

David R Holmes, Vivek Y Reddy, Zoltan G Turi, Shephal K Doshi, Horst Sievert, Maurice Buchbinder, Christopher M Mullin, Peter Sicks, for the PROTECT AF Investigators*

Lancet 2009; 374: 534-42

- Watchman: 463 patients
 - Succès d'implantation: 88% (408/463)
 - Warfarin pour 45 jours –si ETO normal
 - Asa/clopidogrel 6 mois
- Warfarin: 244 patients (TTR 66%)
- Âge moyen: **72 ans**- 70% hommes
- CHADS₂: 2.2
 - ATCD stroke/TIA: 20 %
 - Identique que RELY – ARISTOTLE





Prothèse Watchman: non inférieure à la warfarine

- objectif primaire de l'étude soit ACV (ischémique or hémorragique), embolie systémique ou mortalité CV

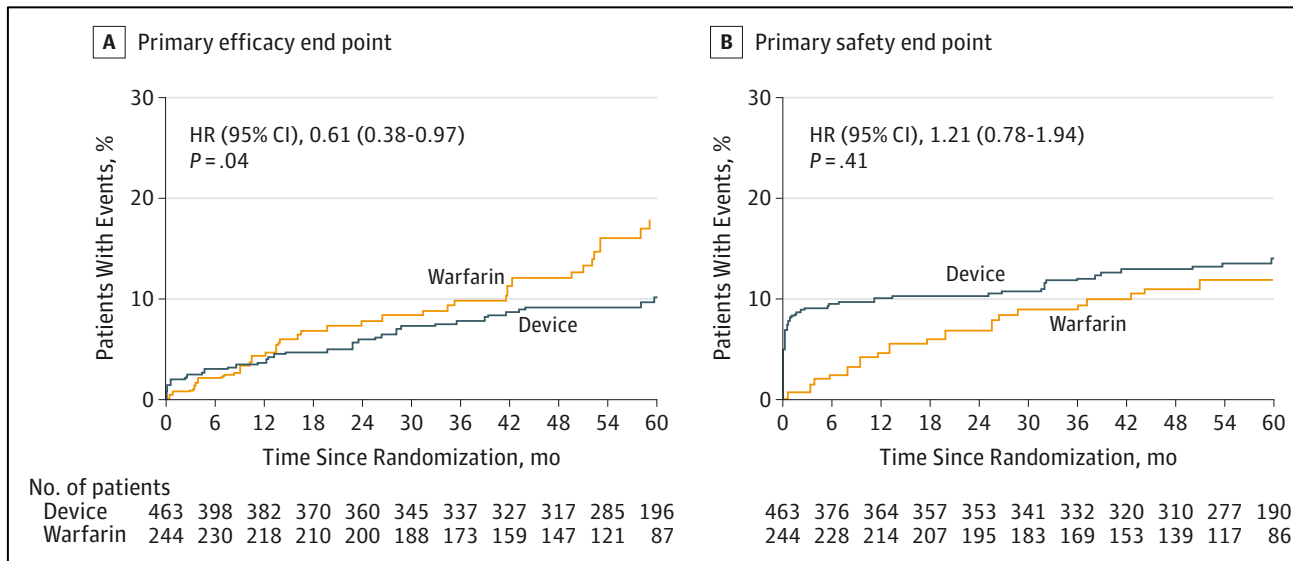
Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation

A Randomized Clinical Trial

JAMA. 2014;312(19):1988-1998.

Après un suivi moyen 3.8 ans (Âge moyen: 72 ans)

- fermeture LAA: noninfériorité et même supériorité
- 2.3% yr vs 3.8% (stroke, systemic embolism, CV deaths)



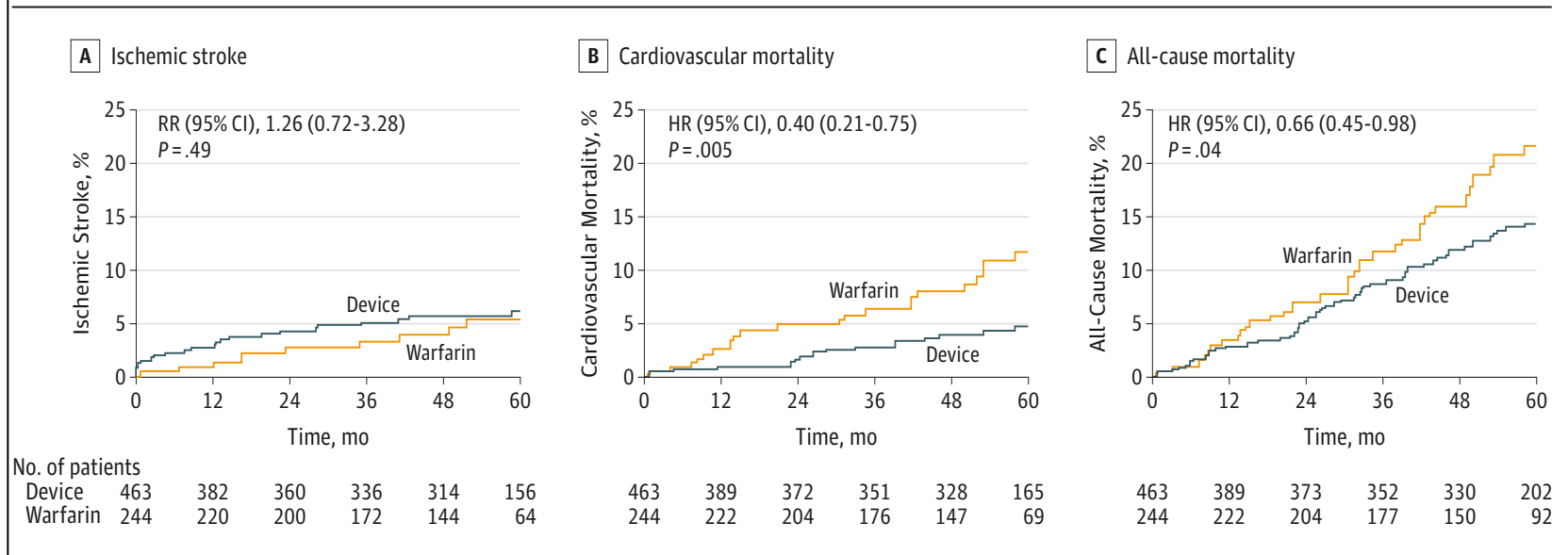
Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation

JAMA. 2014;312(19):1988-1998.

A Randomized Clinical Trial

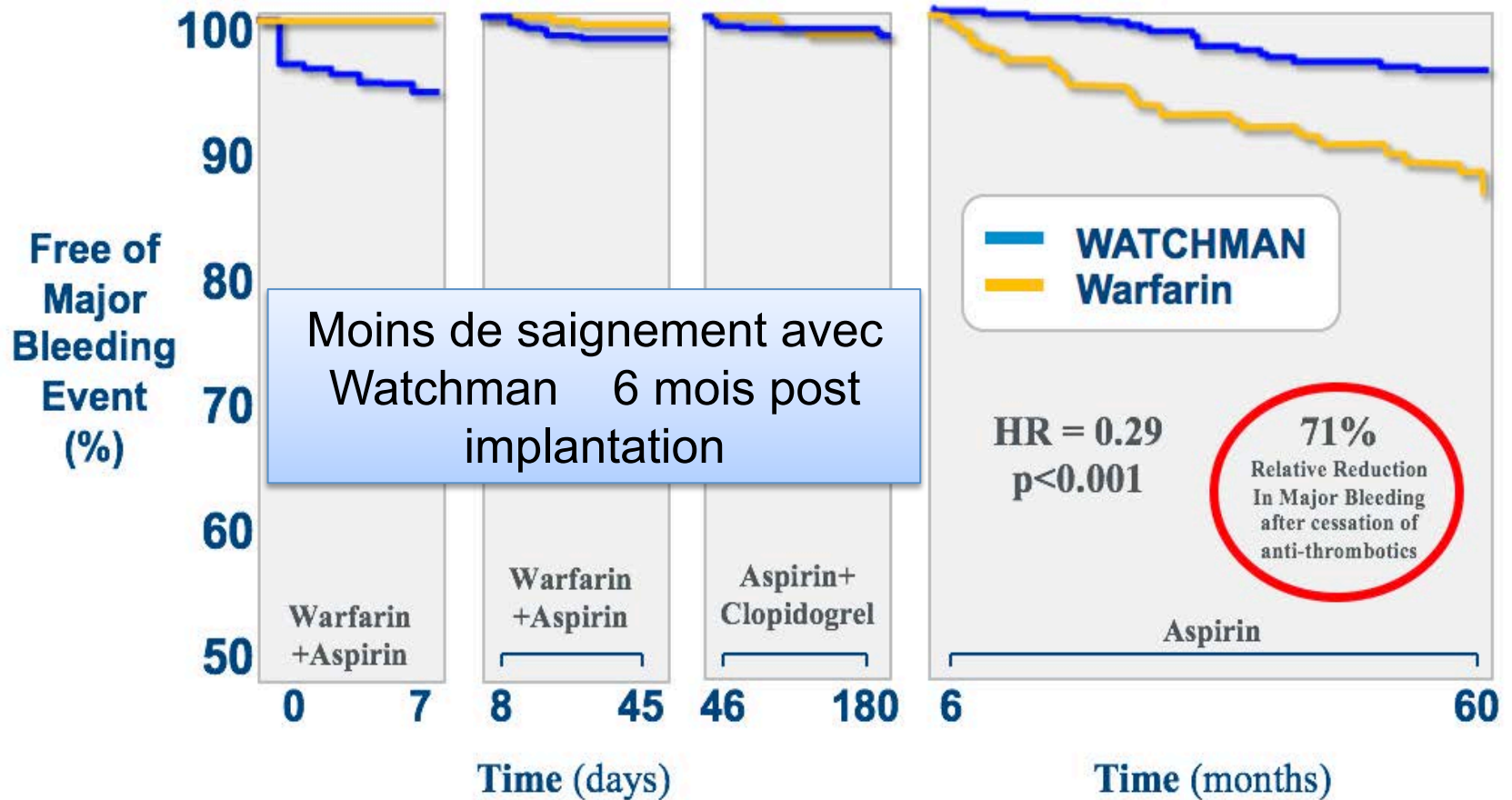
- Fermeture LAA: Supériorité également pour la mortalité CV et mortalité toute cause
- ACV ischémique: 1.4% annuellement
- Décès: 1%/année vs W 2.3%

Figure 3. Kaplan-Meier Curves for Ischemic Stroke, Cardiovascular Mortality, and All-Cause Mortality



Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin

A Pooled, Patient-Level Analysis of the WATCHMAN Randomized Trial Experience

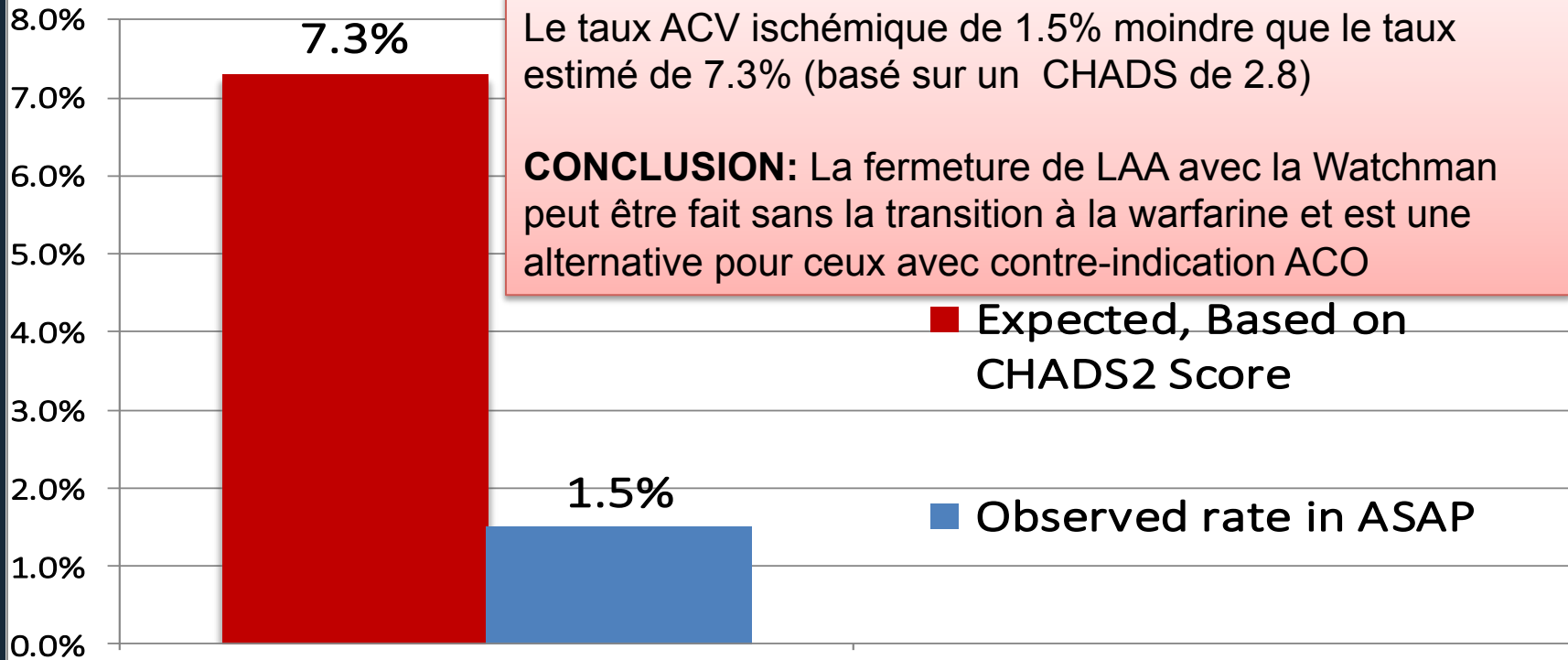


Definition of bleeding: Serious bleeding event that required intervention or hospitalization according to adjudication committee

ASAP Registry

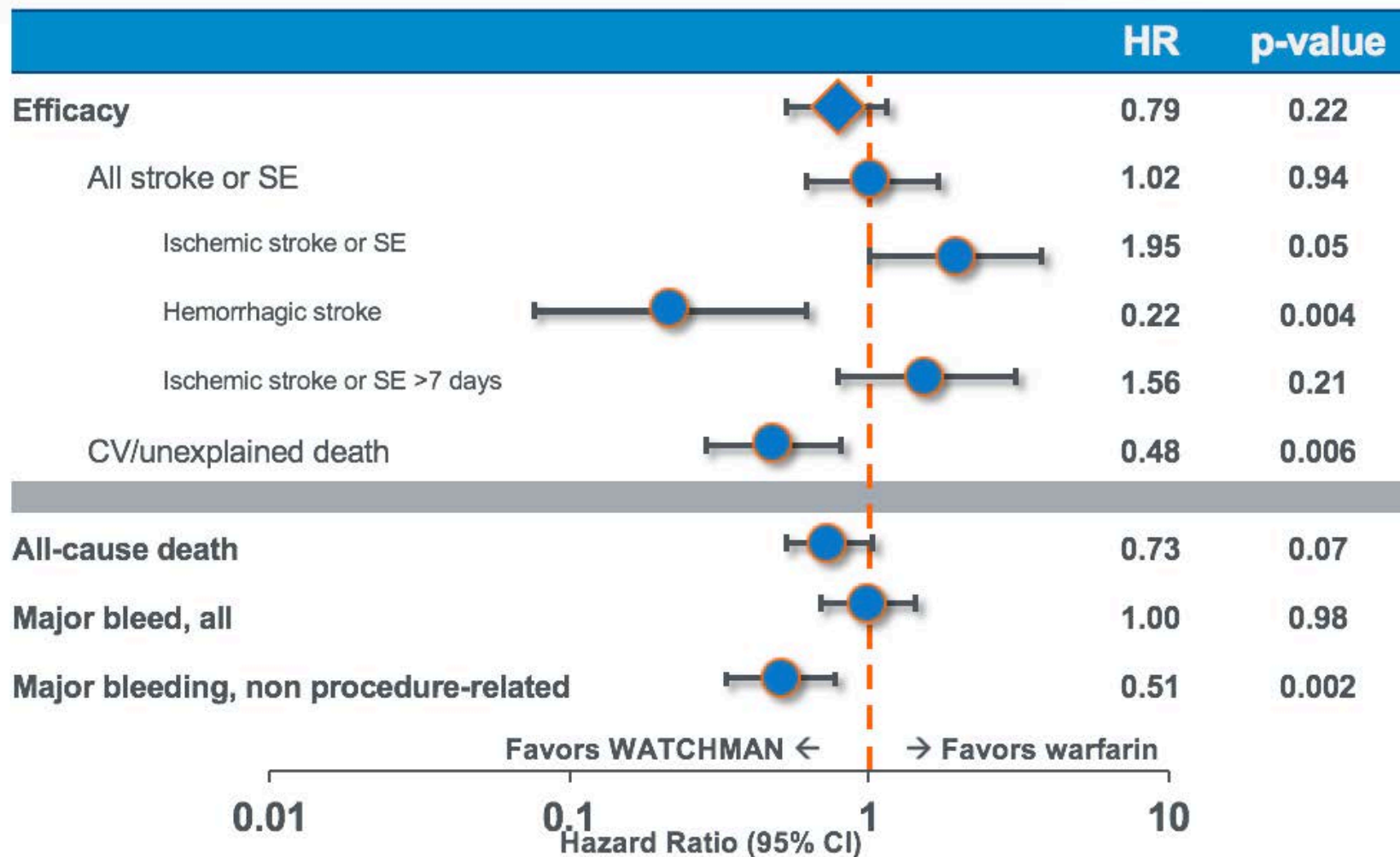
- **But:**
 - Est-ce sécuritaire d'installer une prothèse Watchman sans mettre de warfarine chez les patients avec contre-indications à l'anticoagulation ?
 - Étude prospective non-randomisée multicentrique de 4 centres européens
- **Clopidogrel pour 6 mois & ASA à vie**
 - Suivi à 3, 6, 12, 18, and 24 mois
 - ETO à 3 and 12 mois
- **150 patients: CHADS₂ = 2.8 ± 1.2**
 - ATCD ACV/ICT in 40.7%, âge moyen 72.5 ans
- **Suivi moyen: 16.5 mois**

ASAP Registry



	Entire Cohort Events/Patient-Years*
Primary efficacy	8/175.0 (4.6%)
Death, all cause	9/180.0 (5.0%)
All stroke	4/176.0 (2.3%)
Ischemic stroke	3/176.9 (1.7%)
Hemorrhagic stroke	1/179.1 (0.6%)

Méta-Analyse de la comparaison de l'efficacité primaire Watchman à la warfarine



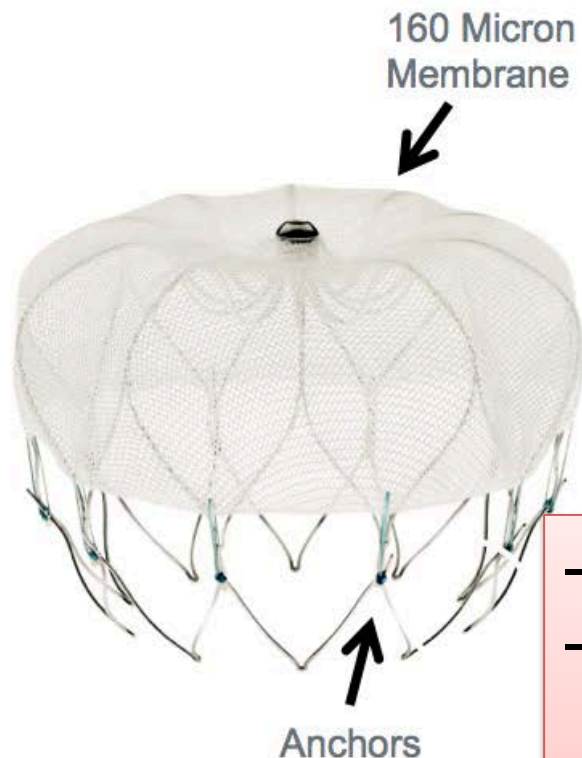
Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study)

Study design The trial will be a prospective, multicenter, randomized noninferiority trial comparing 2 treatment strategies in moderate to high-risk AF patients (ie, patients with history of significant bleeding, or history of cardiovascular event(s), or a with $CHA_2DS_2VASc \geq 3$ and HAS-BLED score ≥ 2). Patients will be randomized into a percutaneous LAA occlusion (group A) or a NOAC treatment (group B) in a 1:1 ratio; the randomization was done using Web-based randomization software. A total of 396 study participants (198 patients in each group) will be enrolled in the study. The primary end point will be the occurrence of any of the following events within 24 months after randomization: stroke or transient ischemic attack (any type), systemic cardioembolic event, clinically significant bleeding, cardiovascular death, or a significant periprocedural or device-related complications.

Dispositifs de fermeture d'auricule gauche

- Approche endocardique fermeture LAA
 - ¡ Watchman
 - ¡ ACP – Amulet
 - ¡ Cardia Ultrasept
 - ¡ WaveCrest LAA occluder
 - ¡ Lifetech device
 - ¡ Occlutech device
 - ¡ Sideris patch
- Approche épiscopardique de fermeture LAA
 - ¡ Dispositif LARIAT

Dispositif Watchman (Boston)



Minimally Invasive, Local Solution

- Available sizes: 21, 24, 27, 30, 33 mm diameter

Intra-LAA design

- Avoids contact with left atrial wall to help prevent complications

Nitinol Frame

- Conforms to unique anatomy of the LAA to reduce embolization risk
- 10 active fixation anchors - designed to engage tissue for stability

- > 7500 implantations
- > 2000 patients dans les études cliniques
- Approbation Europe depuis 2005
- Approbation dans 56 pays
- Approuvé au Canada x 2016



Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry

- N:1021 patients
 - Âge moyen 73 ans
 - Chads 2.8
- Succès implantation: 98.5%
- Complication à 7 jours: 2.8%
 - Saignement majeur surtout
- Mortalité à 30 jours: 0.7%

Table 2 Procedural results

Characteristic	All patients
Successful deployment	98.5% (1004/1019)
LAA seal	
Complete seal	91.4% (899/984)
Jet size ≤5 mm	7.9% (78/984)
Jet size >5 mm	0.7% (7/984)

Table 3 Kaplan–Meier analysis for serious adverse events by relatedness

	Estimated event rate (%)	95% CI
Any SAE through 1 day	3.0	2.1%, 4.3%
Any device-/procedure-related SAE through 1 day	2.5	1.6%, 3.6%
Any SAE through 7 days	4.1	3.0%, 5.5%
Any device-/procedure-related SAE through 7 days	2.8	1.9%, 4.0%
Any SAE through 30 days	7.9	6.3%, 9.8%
Any device-/procedure-related SAE through 30 days	3.6	2.5%, 4.9%

Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

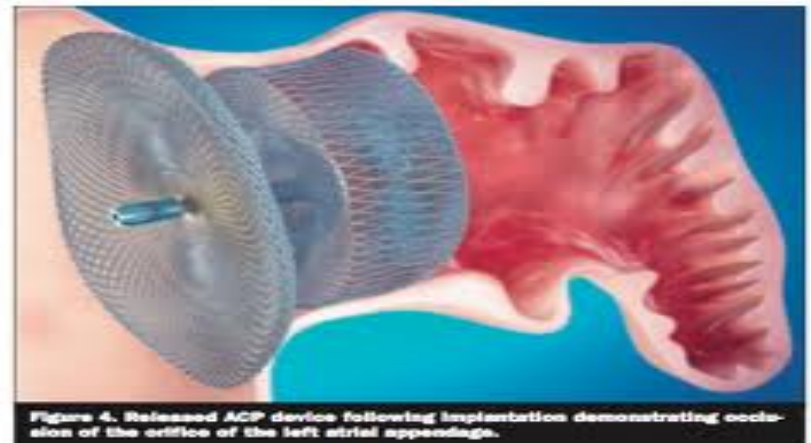


Vivek Y. Reddy, MD,^a Douglas N. Gibson, MD,^b Saibal Kar, MD,^c William O'Neill, MD,^d Shephal K. Doshi, MD,^e Rodney P. Horton, MD,^f Maurice Buchbinder, MD,^g Nicole T. Gordon, BSEE,^h David R. Holmes, MDⁱ

- Registre 3822 pts (entre mars 2015 et mai 2016)
 - 382 MD dans 169 centres US
 - Succès implantation: 95.6%
 - Temps moyen: 50 minutes
- Complications
 - Tamponnade 1% (n:39)
 - Ponction 24 – chirurgie 12- décès 3
 - ACV: 0.08% (3)
 - Embolisation prothèse: 0.24% (9)
 - Chirurgie nécessaire 6/9
 - Décès: 0.08% (3)

Fermeture per cutanée AMPLATZER Cardiac Plug (ACP) - AMPLATZER Amulet

- Double disque avec nitinol (semblable à celle utilisée pour fermer CIA)
- Habituellement laboratoire hémodynamique
- Pas d'étude randomisée
- Accepté Europe - Canada
- ASA + clopidogrel post-implantation





Case Report

Transcatheter Closure of the Left Atrial Appendage: Initial Experience with the Amplatzer Cardiac Plug Device

Josep Rodés-Cabau,^{*} MD, FESC, Jean Champagne, MD, and Mathieu Bernier, MD

- 1^{ER} cas fait 2003
 - Catheter Cardiovasc Interv 2003;60:417-22

Multicenter Experience with ACP

- Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ACP dans la vraie vie à court et long terme

- 22 centres participating :Germany, Switzerland, Italy, Belgium, Canada, Denmark, UK, Portugal, Spain
- Recrutement de décembre 2008 –à novembre 2013

- Total: 1047 pts

- **Âge moyen 74.9 ans**
- ChadsVasc 4.5

1053 consecutive patients from 22 clinical sites in Europe and Canada, treated between December 2008 and November 2013.

6 pts missing data

1047 patients in study

28 pts not implanted

1019 patients in study

18 pts lost to F/U

1001 patients in study

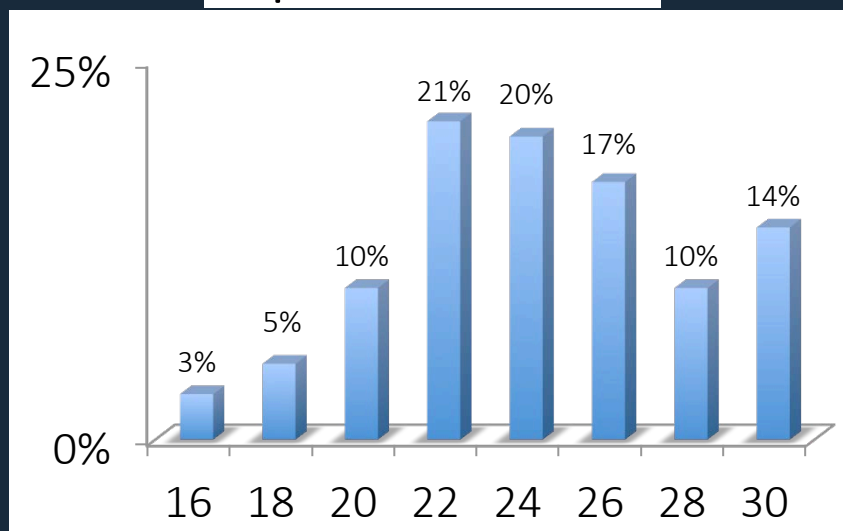
Stroke risk evaluation
(predicted vs actual)

Bleeding risk evaluation
(predicted vs actual)

Expérience multicentrique ACP: Succès implantation

- Succès implantation: **97.3%** (1019/1047)
- In 93.3%, first device selected was implanted

Implanted ACP size



Access	
TSP	90.7%
PFO	9.3%

Combined Procedure	
Coronary angiography	10.2%
PFO closure	5.8%
PCI	5.2%
AF ablation	1.7%
TAVI	1.5%
ASD closure	1.0%
Mitra-Clip	0.6%
Total	20.6%

Expérience multicentrique ACP: Complications péri-procédures

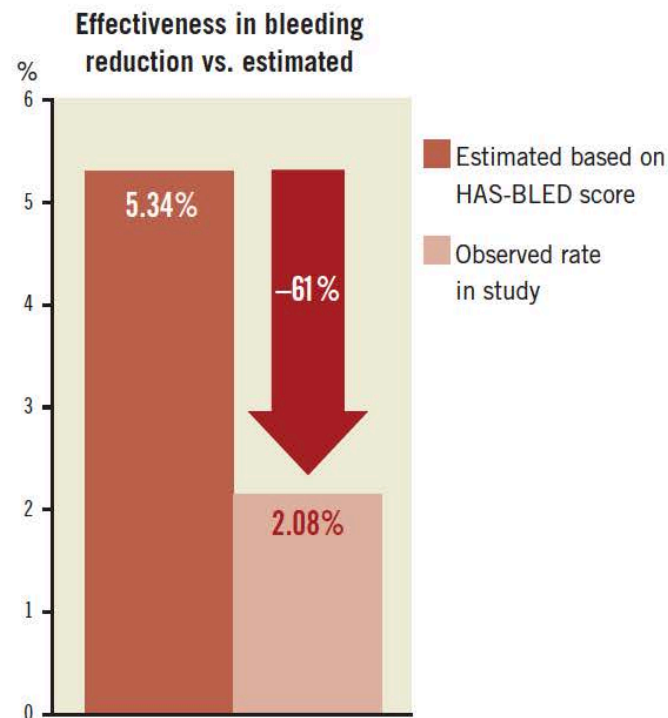
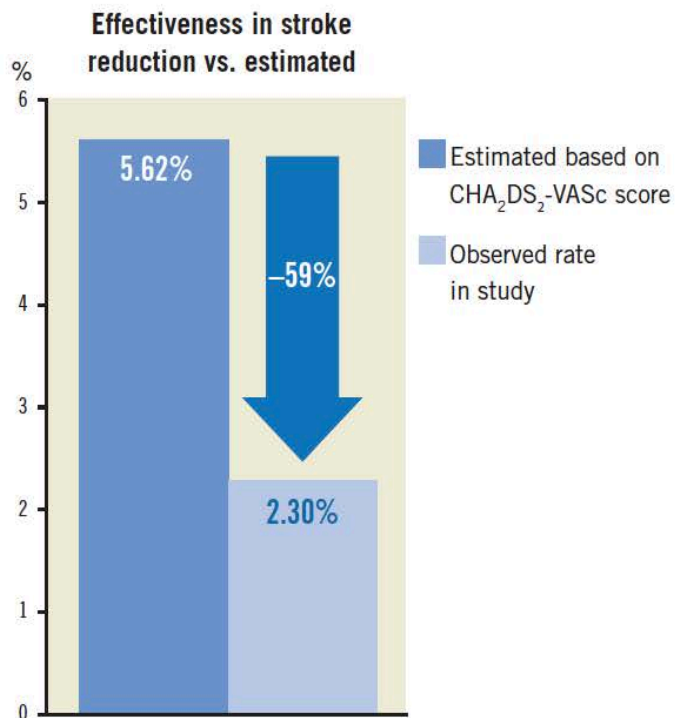
- MAEs:

- Acute (7-days) occurrence of death, ischemic stroke, systemic embolism and procedure or device related complications requiring major cardiovascular or endovascular intervention

MAE	N	%
Death	8	0.76%
Pericardial tamponade	13	1.24%
Major bleeding	13	1.24%
Stroke	9	0.86%
Device embolization	1	0.10%
MI	1	0.10%
Total	45	4.30%

Death	N	Remarks
Major (IC) bleeding	1	Procedure
Pericardial tamponade	2	Procedure, Day 4
Arrhythmia	1	Day 2
STEMI, hypoxia	1	Day 13
Device embolization	2	Procedure, Day 6
Pneumonia	1	Day 10

Expérience multicentrique with ACP: Résultats



Total patients	Total patient-years	CHA ₂ DS ₂ -VASc score
1,001	1,349	4.43

Total patients	Total patient-years	HAS-BLED score
1,001	1,349	3.12

Estimated stroke rate per CHA ₂ DS ₂ -VASc	Actual annual stroke rate (No. strokes+TIA)
5.62%	2.30% (31)

Estimated bleeding rate per HAS-BLED	Actual annual bleeding rate (No. major bleeds)
5.34%	2.08% (28)

Lariat Advanced and Tightened; Residual Leak

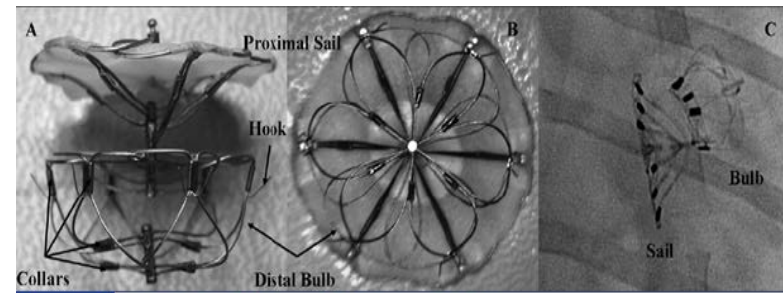
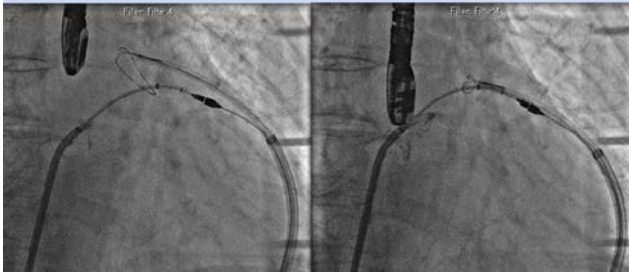


Figure:11 The Cardia Ultrasept LAA Occluder.¹⁰⁰



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Fermeture d'auricule gauche Qui référer et l'approche clinique? Guidelines



Society Guidelines

2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation

RECOMMENDATION

11. We suggest these nonapproved LAA closure devices not be used, except in research protocols or in systematically documented use protocols in patients at high risk of stroke (CHADS₂ score ≥ 2) for whom antithrombotic therapy is precluded (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence).

- **Considérer raisonnable chez les patients en FA et haut risque ACV, haut risque de saignement majeur et non candidat aux ACO (directs ou warfarine)**

Indications fermeture auricule

- Saignements digestifs récidivants: 60%
- ATCD hémorragies cérébrales
- Coagulopathies (syndrome myélodysplasique, thrombocytopénie)
- Indications futures
 - Récidive ACV ischémique malgré une anticoagulation thérapeutique?
 - Insuffisance rénale modérée à sévère ?
 - Double thérapie antiplaquettaire à long terme ?
 - Alternative à l'anticoagulation?
 - Au moment d'une ablation FA ou MitraClip?

La fermeture de l'auricule gauche: l'expérience de l'IUCPQ

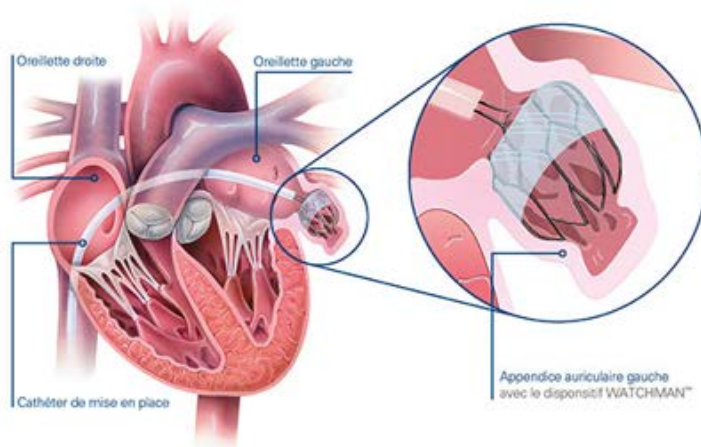
- Début programme février 2014
- Évaluation initiale via clinique de fibrillation auriculaire
 - Infirmière clinicienne
 - électrophysiologiste
- Révision de l'ATCD saignement
 - Calcul du score CHADS2 et du HASBLED
 - Consultation prn: neuro, gastro,...
- Explications risques de la procédure



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Rôle de l'infirmière clinicienne à la clinique de FA

Procédure de fermeture d'auricule gauche



Risques de la procédure :

Taux de succès : 90-95%

- Tamponnade (saignement)
- Accident vasculaire cérébral (paralysie)
- Déplacement de la prothèse
- Chirurgie cardiaque urgente (rare)



- Organisation ETO préalable
- Décision finale sera prise post-ETO avec contact téléphonique

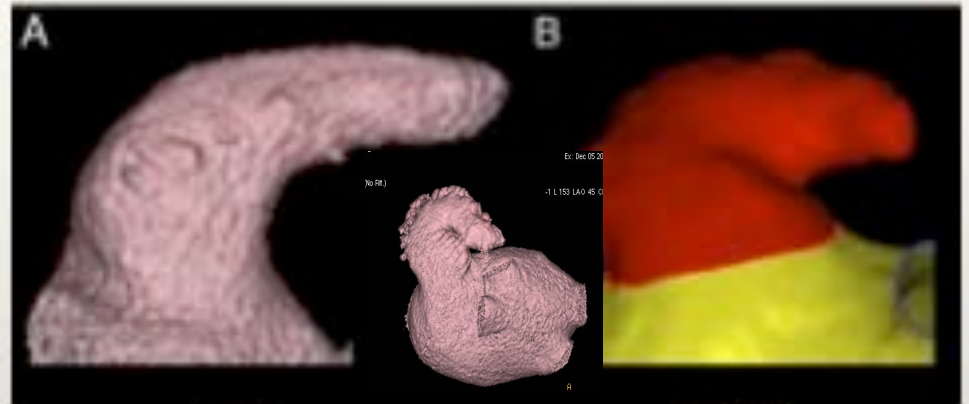


INSTITUT LARIBOISIÈRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PHYSIOLOGIE
DE CLINIQUE

Principales morphologies (1/3)

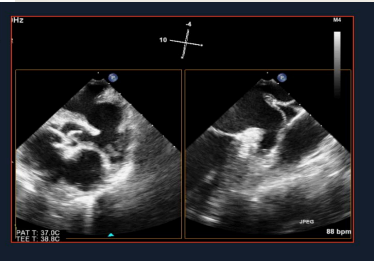
Chicken wing

1 lobe dominant, peut avoir lobes secondaires



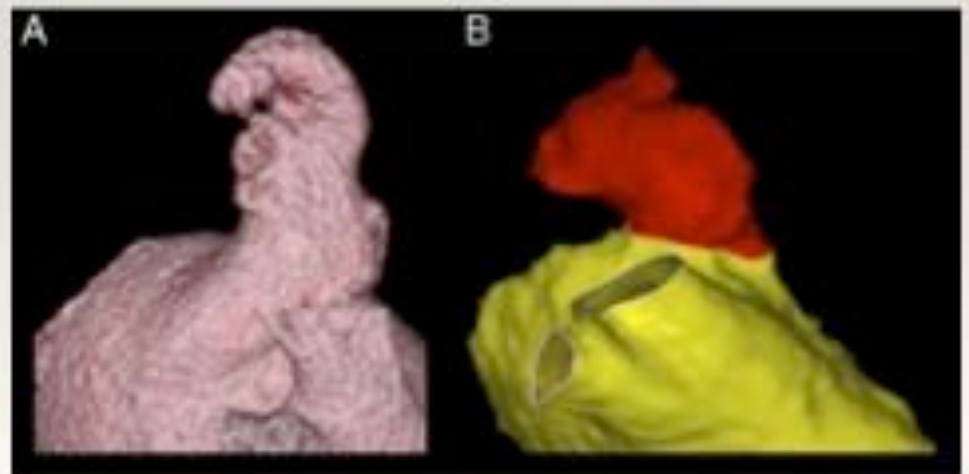
CT

CMR



Windsock

1 lobe dominant



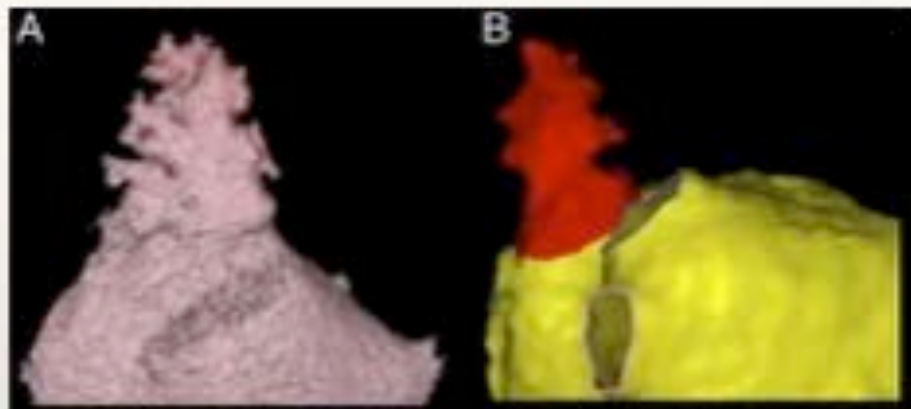


INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Principales morphologies (2/3)

Cactus

Lobe central dominant
avec lobes secondaires

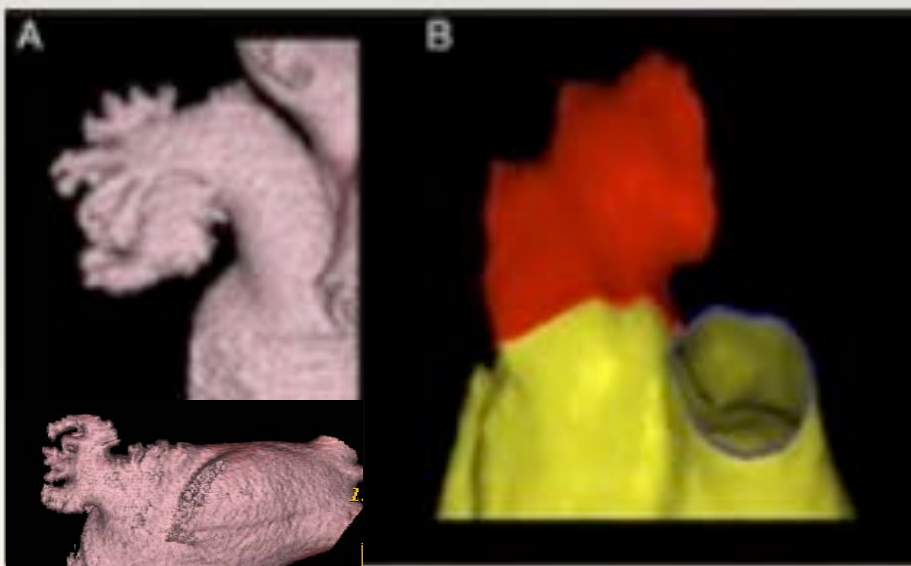


CT

CMR

Cauliflower (choufleur)

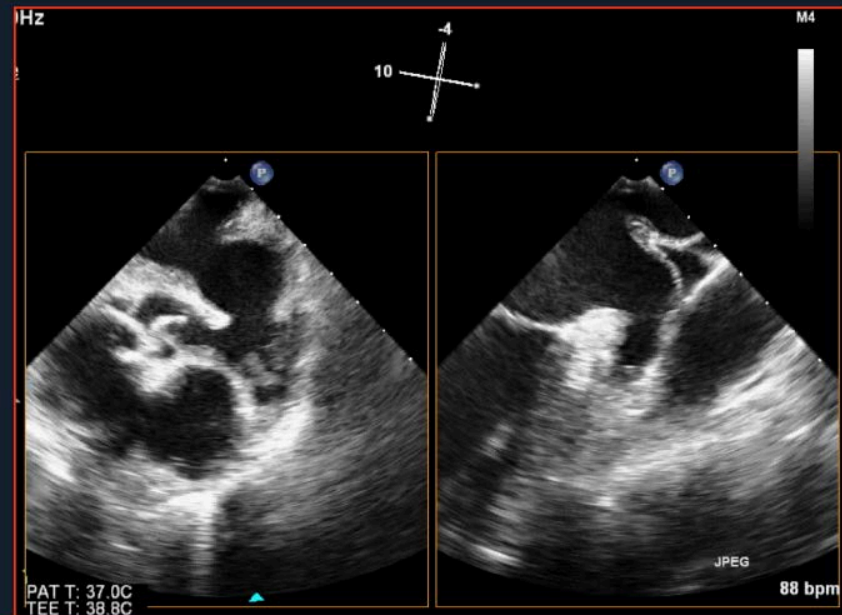
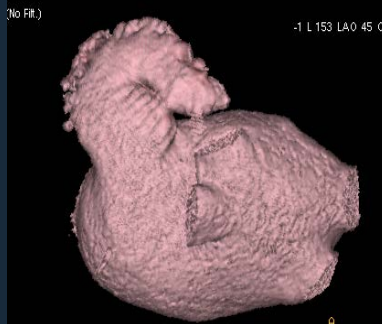
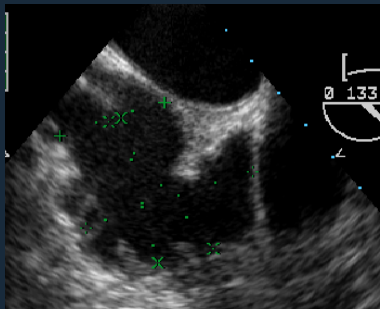
Forme irrégulière et
nombres variables
de lobes



Anatomie de l'auricule

C shape – Chicken wing

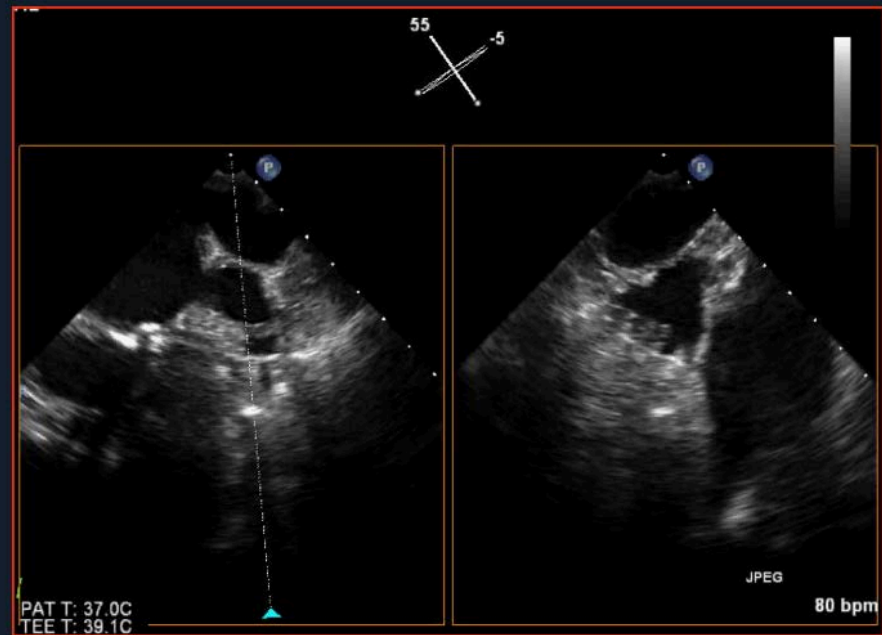
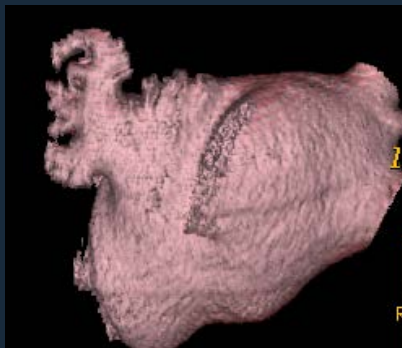
The **C-Shape/ChickenWing Type** LAA is an anatomy whose main feature is a sharp bend in the dominant lobe of the LAA anatomy at some distance from the perceived LAA ostium.



Anatomie de l'auricule

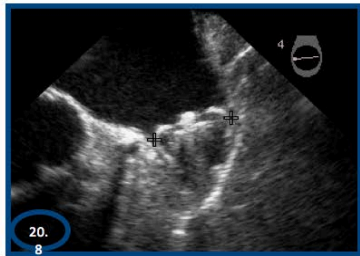
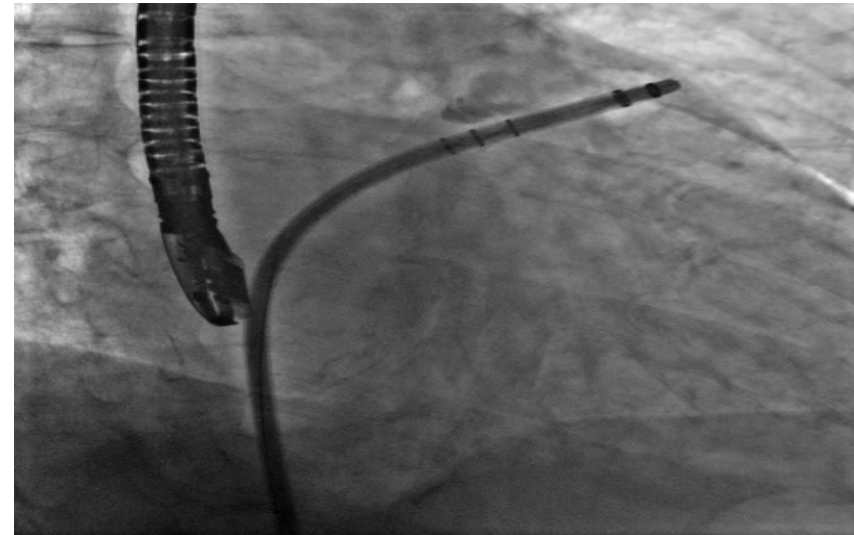
Fan shaped - Cauliflower

The Fan-shaped/Broccoli Type LAA is an anatomy whose main feature is an LAA that has limited overall length with more complex internal characteristics.



La procédure sous ETO

Maximum LAA Ostium (mm)	Device Size (mm) (uncompressed diameter)
17-19	21
20-22	24
23-25	27
26-28	30
29-31	33

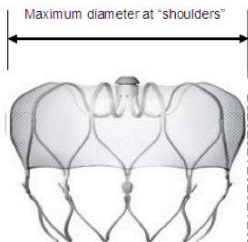
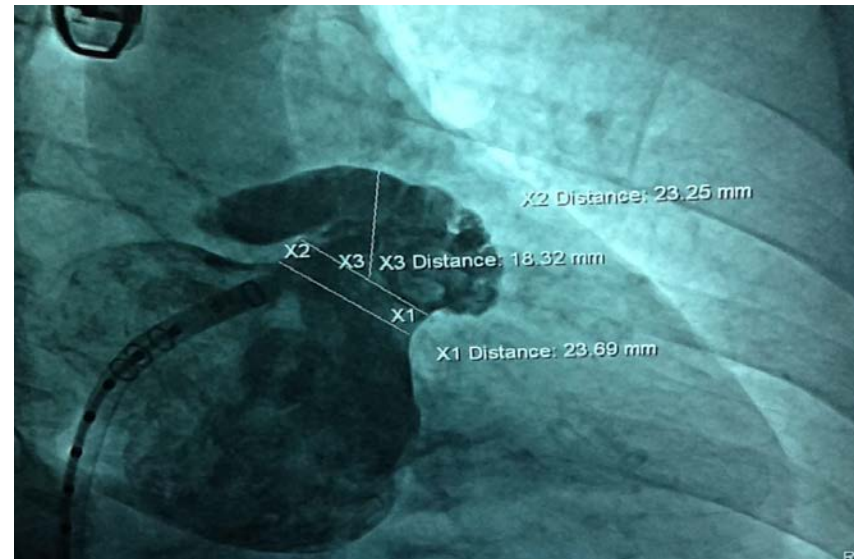


Device Compression Table

8 – 20% of original device size selected

Device Size (uncompressed diameter)	Maximum (20%) Compression Measured Diameter*	Minimum (8%) Compression Measured Diameter*
21	16.8 mm	19.3 mm
24	19.2 mm	22.1 mm
27	21.6 mm	24.8 mm
30	24.0 mm	27.6 mm
33	26.4 mm	30.4 mm

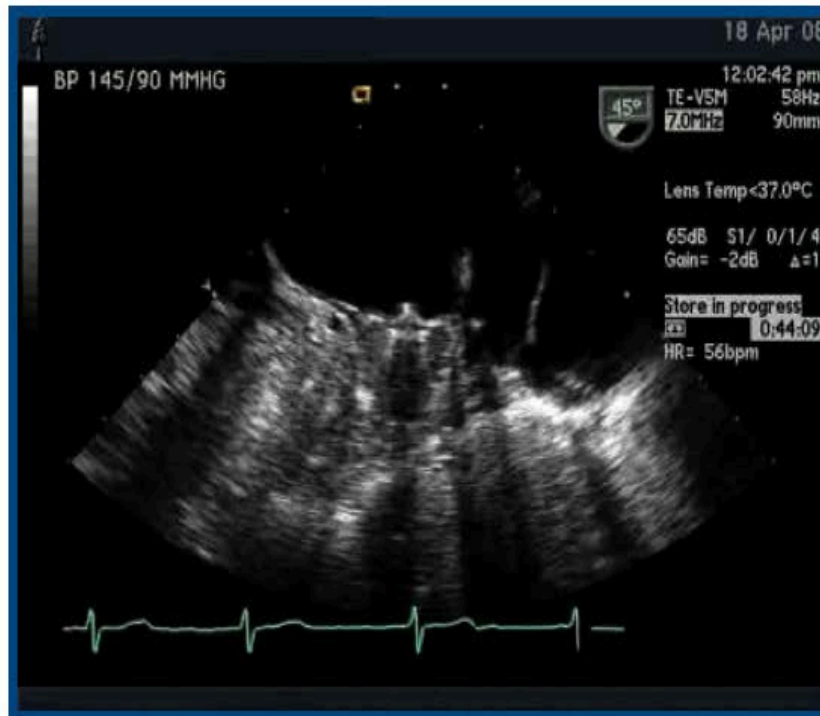
*Measure in-situ device diameter at approximate TEE angles of 0, 45, 90 and 135 degrees to accurately assess device compression



"threaded insert" must be visible when measuring on echo to ensure device was measured at widest cross-section in all angles

Critères: Seal + couverture de tous les lobes

Residual flow around the device of $\leq 5\text{mm}$ acceptable

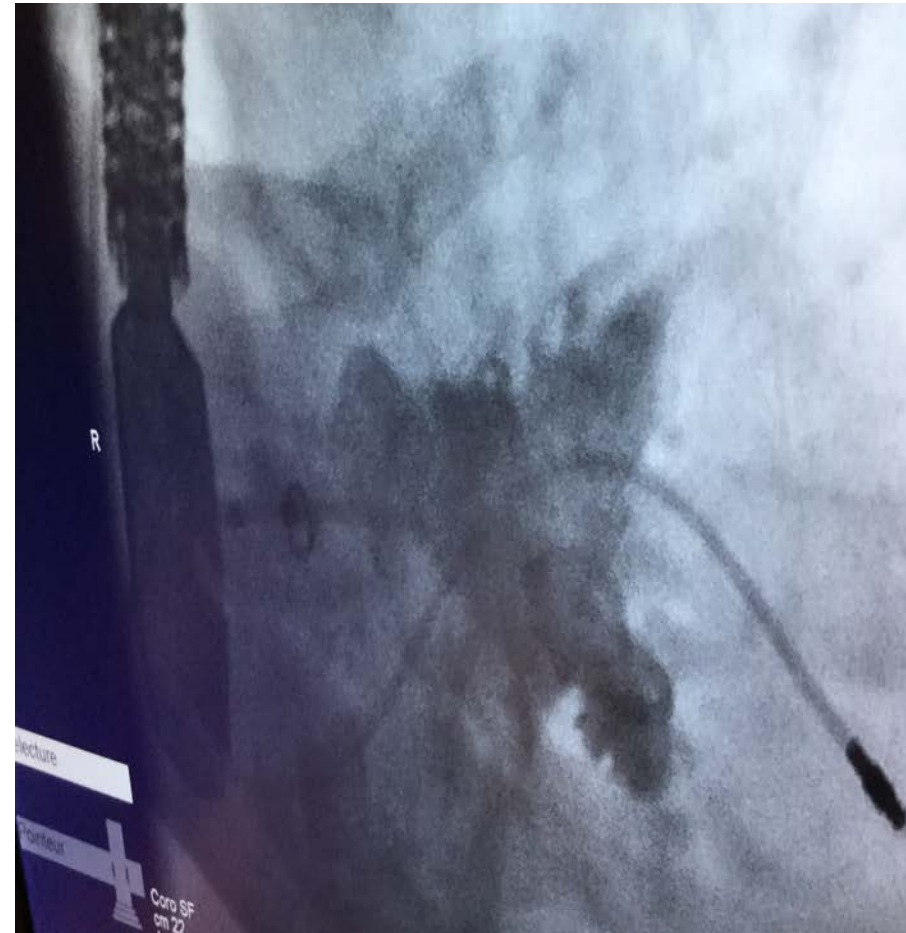
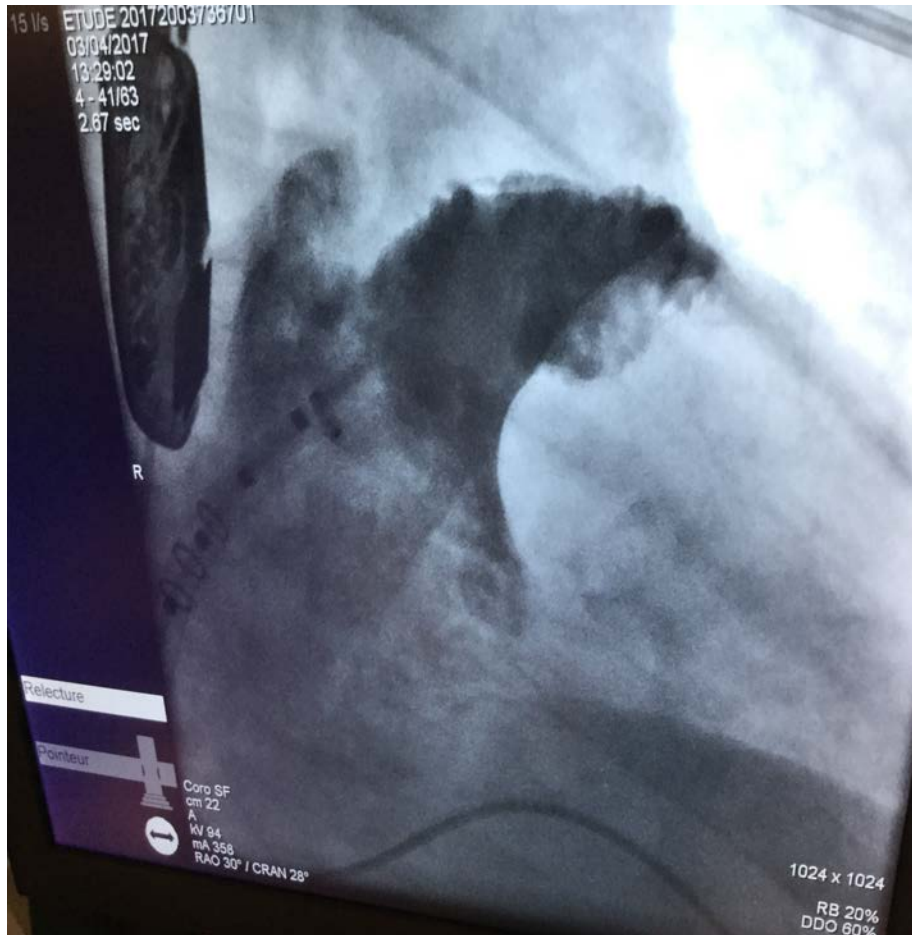


- If all 4 device release criteria are met (PASS), device can be released
- Counter clockwise on proximal handle 3-5 turns

Angiographie auricule gauche



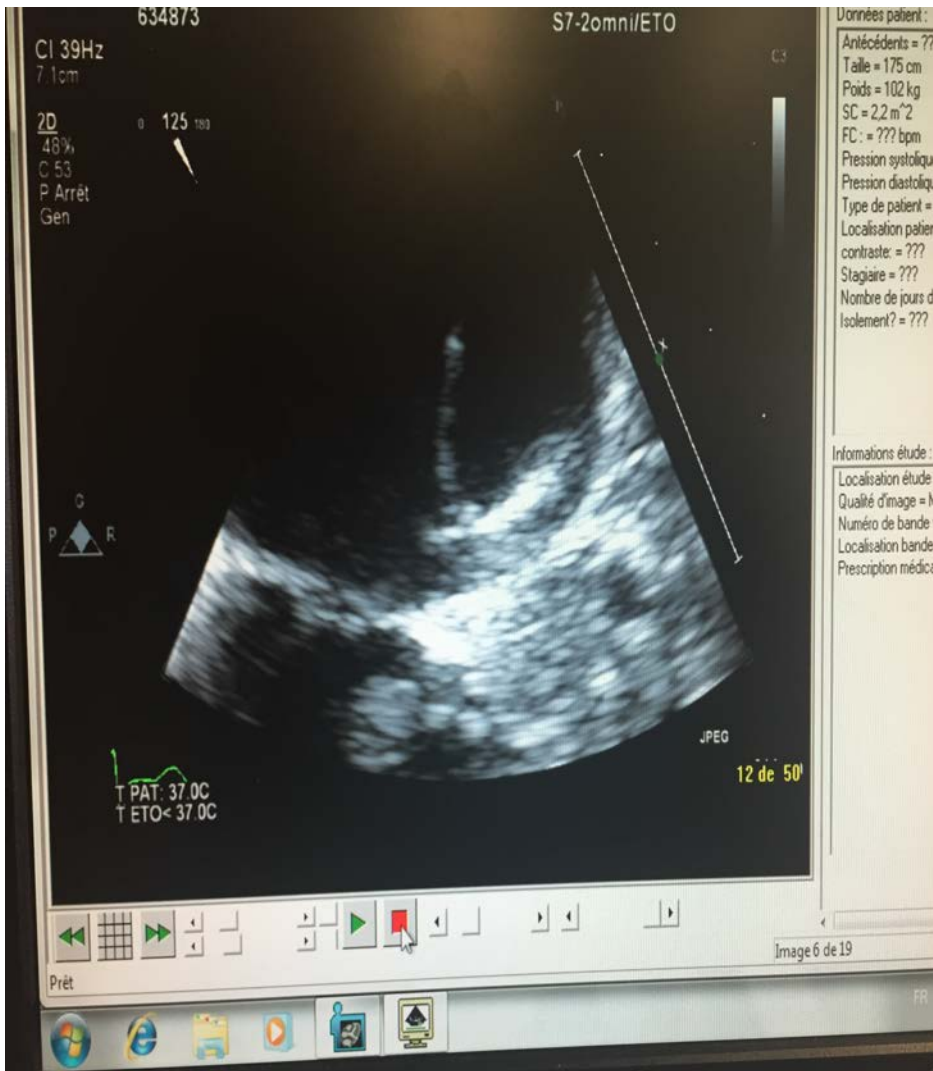
Angiographie LAA



Suivi post-fermeture

- Départ le lendemain
 - Échocardiogramme + RX poumon
 - Congé avec ASA + plavix ou ACO en cours
- ETO à 45 jours
 - voir si fuite
 - voir si thrombus à la surface interne OG
 - si saignement majeur
- À 6 mois: visite clinique pour évaluer saignement et embolie
- À 1 an: contrôle ETO (thrombus tardif)

ETO 45 jours: ASA + plavix

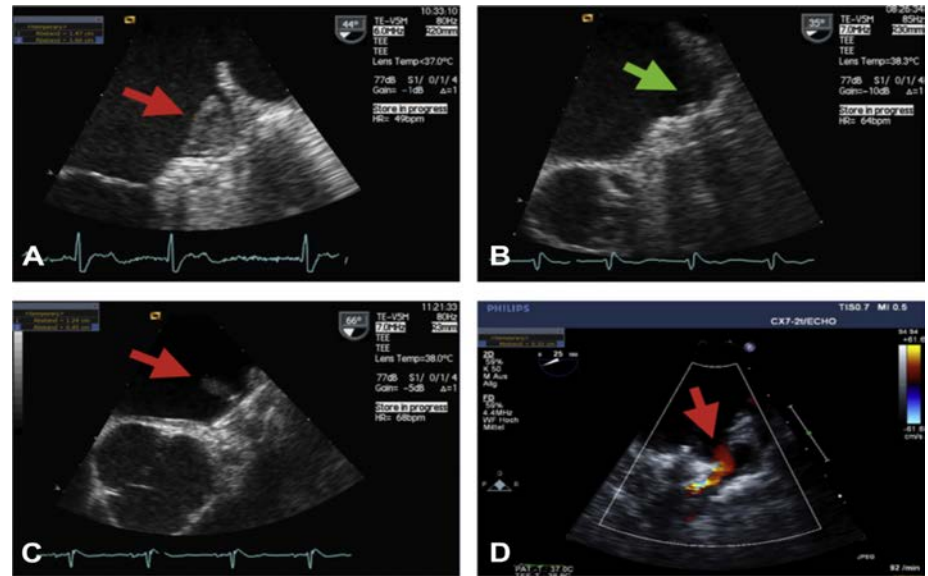


Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug

- ACP multicenter study
 - Révision core lab
 - 339 ETO
 - Moy. 134 jours
- Trombus: 3.2%
- Fuite: 12.5%
 - Sévère >5mm: 0.6%
 - Modérée 3-5 mm: 0.6%

• Pas ? AVC

FIGURE 1 Examples of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak With Amplatzer Cardiac Plug



(A) Thrombus on the left atrial side of the device (red arrow). (B) Thrombus resolved (green arrow) following treatment with oral anti-coagulation. (C) Thrombus on the proximal end screw of the Amplatzer Cardiac Plug (red arrow). (D) A 3-mm peri-device leak on color-flow Doppler (red arrow).

TABLE 6 Adjudicated Transesophageal Echocardiographic Results (n = 339)

Mean follow-up TEE performed (days)	198.2 ± 181.3
Thrombus on device	11 (3.2%)
Peri-device leak (assessed in 311)	
None	272 (80.2%)
Minor (<1 mm)	17 (5.0%)
Mild (1–3 mm)	18 (5.3%)
Moderate (>3 but ≤5 mm)	2 (0.6%)
Severe (>5 mm or multiple jets)	2 (0.6%)

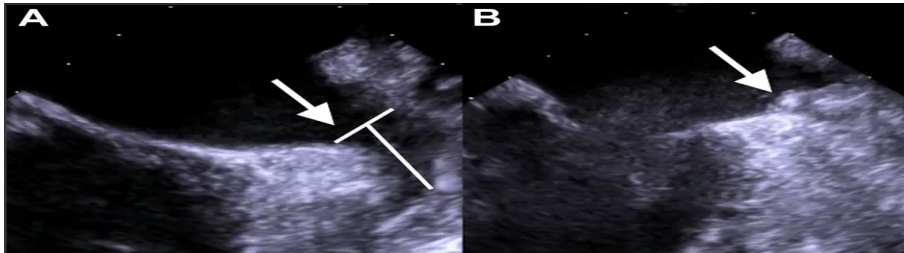
Run With the Hare and Hunt With the Hounds



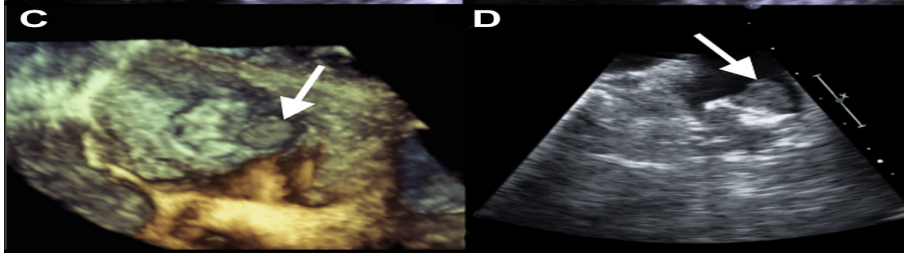
Watchman Device Surgical Resection in the Setting of Recurrent Device Related Thrombi in a Patient With Bleeding Diathesis

Catherine O'Hara, MD, Gilles E. O'Hara, MD, Frédéric Jacques, MD, Jean Champagne, MD, Maryse Lemyre, NP, Lyne Charbonneau, NP, Kim O'Connor, MD, Mathieu Bernier, MD, Jonathan Beaudoin, MD, Josep Rodés-Cabau, MD, Jean-Michel Paradis, MD

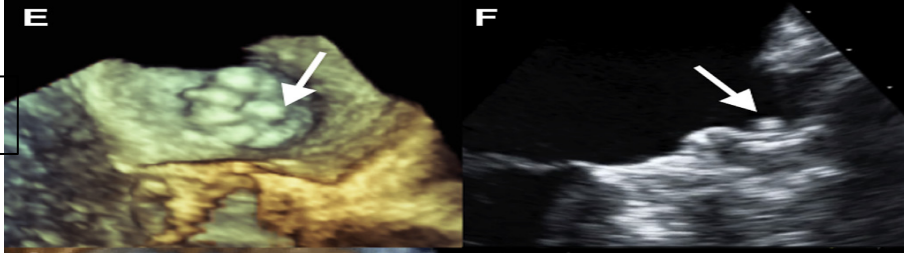
J0



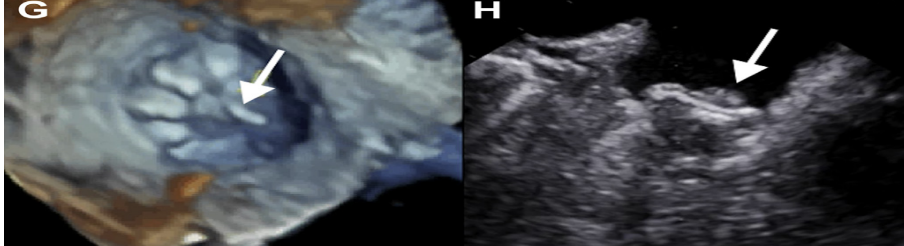
J: 45



5 mois



1 an



- ETO 45 jours
 - thrombus
- Reprise ACO
- Épistaxis majeur
 - Arrêt- disparition thrombus
- Contrôle ET
 - Thrombus
 - reprise ACO
- Saignement ++++

Anticoagulation post-implantation??

Single Antiplatelet Therapy Following Left Atrial Appendage Closure in Patients With Contraindication to Anticoagulation

Tania Rodriguez-Gabella, MD
 Luis Nombela-Franco, MD, PhD
 Ander Regueiro, MD
 Pilar Jiménez-Quevedo, MD, PhD
 Jean Champagne, MD
 Gilles O'Hara, MD
 Mathieu Bernier, MD
 Carlos Macaya, MD, PhD
 *Josep Rodés-Cabau, MD

TABLE 1 Baseline Characteristics, and Procedural and Late Outcomes of the Study Population (n = 31)

Baseline characteristics	
Age, yrs	76 ± 7
Female	17 (54.8)
CHADS ₂ score	3.6 ± 1.2
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	5.5 ± 1.6
HAS-BLED score	4.5 ± 0.9
Reasons for anticoagulation therapy contraindication	
Hemorrhagic shock	2 (6.4)
Intracranial hemorrhage	12 (38.7)
Gastrointestinal bleeding	12 (38.7)
Other	5 (16.1)
In-hospital outcomes	
Procedural success	31 (100)
LAA closure device	
Amplatzer Cardiac Plug/Amulet	30 (96.8)
Watchman	1 (3.2)
Mortality/stroke/major bleeding	0
Pericardial effusion/device embolization	0
Antithrombotic therapy at hospital discharge	
Aspirin	22 (70.9)
Clopidogrel	9 (29.1)
45-day TEE (n = 30)	
Thrombus at the device	1 (3.3)
Residual peridevice leak (>3 mm)	1 (3.3)

- N: 31 pts
- 1 seul antiplaquettaire
 - ASA seul: 71%
 - Clopidrogrel: 29%
- Thrombus ETO 45 jours
 - 1/31: 3.2%
 - Idem Protect AF- ASAP

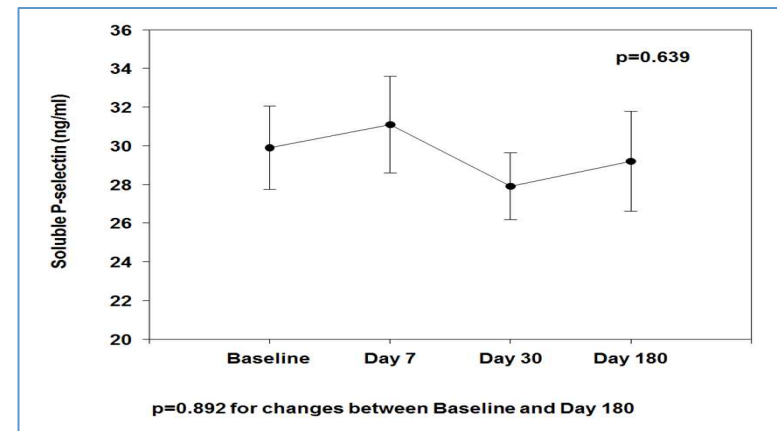
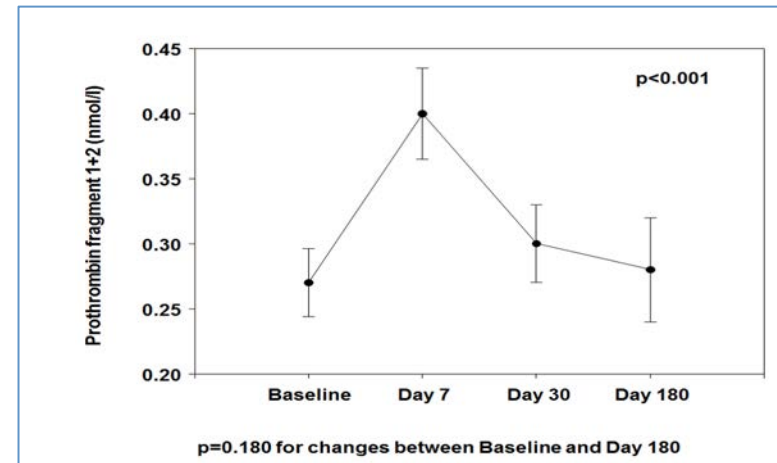


INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Changes in Coagulation and Platelet Activation Markers Following Transcatheter Left Atrial Appendage Closure

Josep Rodés-Cabau, MD, Gilles O'Hara, MD, Jean-Michel Paradis, MD, Mathieu Bernier, MD, Tania Rodriguez-Gabella, MD, Ander Regueiro, MD, Kim O'Connor, MD, Jonathan Beaudoin, MD, Rishi Puri, MBBS, Mélanie Côté, MSc, Jean Champagne, MD

- Dosage des facteurs de coagulation et de l'activation plaquettaire chez 43 patients post-implantation LAA closure
 - Prothrombin fragment 1+2 (F1+2) and thrombin-antithrombin III (TAT): marqueurs de l'activation de la coagulation
 - soluble P-selectin and soluble CD40 ligand: marqueurs de l'activation plaquettaire



Conclusions

- Importance de détecter la FA silencieuse chez la population à haut risque post ACV-ICT
 - Durée du monitoring et le type?
- Importance de l'anticoagulation dans la FA non-valvulaire avec AOD en utilisant les doses appropriées
- Petite fenêtre pour cas sélectionnées pour la fermeture du foramen ovale perméable
 - Rôle des AOD: études en cours
- Rôle de la fermeture de l'auricule gauche
 - Indications, succès, complications



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

QUESTIONS?





INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Questions

