

ETUDE DIVERSION

Evaluation du traitement par Système de
Diversion de flux (ou flow diverter) intra-
vasculaire des anévrismes intracrâniens
Etude observationnelle prospective

Investigateurs principaux (protocole):

Dr Jérôme BERGE
Pr Alain BONAFE
Pr Laurent PIEROT
Pr Laurent SPELLE
Pr Francis TURJMAN

Promoteur:

La Société Française de NeuroRadiologie (SFNR)

En collaboration avec (validation du protocole):

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

Centre de coordination indépendant:

Pôle Information Médicale Evaluation Recherche (IMER)

des Hospices Civils de Lyon

Unité de Recherche Clinique

Dr Laure HUOT / Mme Saadia EMBAREK

Registre français, multicentrique, prospectif

Inclusion de tous les patients traités
par flow diverters en France entre le 8
Octobre 2012 et le 7 février 2014



Design de l'étude

- Post market, orientée vers la sécurité patient,
- Financée par l'industrie de façon collaborative (Covidien, Balt, Stryker, Microvention)
- Financement donné à la SFNR,
- E-CRF complété par les investigateurs,
- Accent mis sur l'exhaustivité

34 centres participants

- CHU de Lyon
- AP-HP Lariboisière
- AP-HP Pitié Salpêtrière
- AP-HP Beaujon
- CHU de Besançon
- CHU de Bordeaux
- CHU de Caen
- CHU de Dijon
- CHU de Limoges
- CHU de Marseille
- Hôpital privé Clairval (Marseille)
- CHU de Montpellier
- CHU de Nancy
- CHU de Nantes
- CHU de Reims
- CHU de Strasbourg
- CHU de Toulouse
- CHU de Tours
- Fondation A. de Rothschild
- CHU de Poitiers
- CHU d'Amiens
- CHU d'Angers
- AP-HP K. Bicetre
- AP-HP H. Mondor
- CHU de Clermont-Fd
- CHU de Colmar
- Hôpital Foch (Paris)
- CHU de Grenoble
- CHU de Lille
- CHU de Nice
- CHU de Rennes
- Centre hospitalier St Anne (Paris)
- CHU de St Etienne
- HIA St Anne à Toulon

Objectif principal de l'étude

- Evaluer la morbi-mortalité à 12 mois des patients porteurs d'un anévrisme intra-crânien traité par flow diverter
- Mortalité et morbidité permanente à 12 mois, imputable à la procédure, au dispositif ou aux 2.

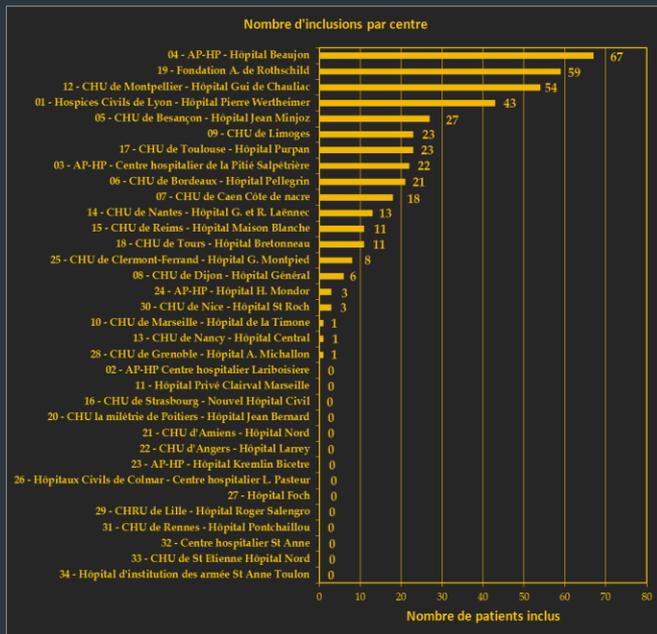
Objectifs secondaires de l'étude

- Décrire la faisabilité du traitement des anévrismes intracrâniens par les flow diverters
- Décrire les complications per-opératoires du traitement des anévrismes intracrâniens par les flow diverters
- Décrire les résultats cliniques à court (morbi-mortalité à 1 mois) et moyen (morbi-mortalité à 3-6 mois) termes
- Décrire les résultats anatomiques à court (post opératoire), moyen (3-6 mois) et long (12 mois) termes
- Rechercher les facteurs influençant
 - la survenue des complications per et post opératoires
 - les résultats anatomiques
 - les résultats cliniques

Exhaustivité des patients inclus

- Inclusion de **tous** les patients porteurs d'anévrismes intracrâniens traités par Flow Diverters,
- **Répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion,**
- Ne s'opposant pas à l'utilisation de leurs données
 - Lettre d'information
 - Notification de la non opposition dans le dossier médical

Exhaustivité évaluée par croisement des données dans un centre avec les ventes déclarées par les sociétés et collectées par l'ANSM.



SESSION DATE	ORDER NUMBRE	CUSTOMER	CUSTOMER	TSM	QTY	Nombre de patient
12/01/13	123874	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	1	1
11/01/13	123867	411432	SGE FACTURIER AP HP BEAUJON	Nathalie Croissant	2	2
11/01/13	124070	411254	CHU DE REIMS	Fabienne Santini	2	2
28/02/13	123703	411336	CENTRE HOSPITALIER DE TOURS	Karine Spaggiari	2	1
01/02/13	126260	411432	SGE FACTURIER AP HP BEAUJON	Nathalie Croissant	2	2
04/02/13	124443	411372	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	1	1
05/02/13	126820	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	2	2
22/02/13	128918	411775	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	2	2
22/02/13	129240	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	6	4
17/02/13	129432	10009210	CHU DUPUYTREN "A"	(blank)	4	4
07/03/13	130942	411496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	3	1
13/03/13	1312182	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	2	2
26/03/13	131720	10009210	CHU DUPUYTREN "A"	(blank)	2	2
02/04/13	1318402	411254	CHU DE REIMS	Fabienne Santini	2	2
03/04/13	1336297	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	3	2
05/04/13	134633	411296	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1
05/04/13	134636	411496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1 et 1 NON POSE
11/04/13	134603	411496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1
15/04/13	1350697	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	3	3
23/04/13	1359688	411358	C.H.P CLAIRVAL	Christian Outille	3	3
24/04/13	1362223	411272	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	4	4
24/04/13	1362256	411372	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	4	4
06/05/13	1613536	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	4	2
07/05/13	161455	411883	CENTRE HOSPITALIER SUD REUNION	Karine Spaggiari	5	3
08/05/13	1615212	411498	GROUPE HOSP PITE SALPETIERE	Fabienne Santini	3	3
08/05/13	1615724	411432	SGE FACTURIER AP HP BEAUJON	Nathalie Croissant	3	3
08/05/13	1615983	411500	C.H.U DE BORDOUCAL PHARMACIE	Karine Spaggiari	2	1
14/05/13	1615475	411883	CENTRE HOSPITALIER SUD REUNION	Karine Spaggiari	2	3
22/05/13	1620605	411564	CHRU DE LILLE	Fabienne Santini	4	2
26/05/13	1626743	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	4	4
04/06/13	1631618	411183	HOPITAL UNIVERSITAIRE DUPUYTREN	Karine Spaggiari	2	1
27/06/13	1634605	411513	GROUPEMENT HOSPITALIER EST	Christian Outille	3	1
27/06/13	1644533	411432	SGE FACTURIER AP HP BEAUJON	Nathalie Croissant	2	2
01/07/13	1648073	411372	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	4	3
08/07/13	1652900	412708	CHU D'ORLÈANS	Fabienne Santini	2	2
08/07/13	1652930	411358	C.H.P CLAIRVAL	Christian Outille	4	4
12/07/13	1660488	411496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	NON POSES
18/07/13	1659364	411372	C.H.U BESANCON HORTAL MINOZ	Fabienne Santini	2	2
26/07/13	1664258	412708	HOPITAL TIMONE	Christian Outille	2	1
26/07/13	1665902	411432	SGE FACTURIER AP HP BEAUJON	Nathalie Croissant	2	2
07/08/13	1670254	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	3	2
07/08/13	1674617	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	3	2
03/08/13	1681797	411513	GROUPEMENT HOSPITALIER EST	Christian Outille	2	1
06/09/13	1684974	411235	C.H.U. DE CAEN	Nathalie Croissant	2	1
18/09/13	1691499	411513	GROUPEMENT HOSPITALIER EST	Christian Outille	3	3
23/09/13	1693357	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1
01/10/13	1696467	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	2	2
06/10/13	1696555	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	2
14/10/13	1698853	161216	CENTRE HOSPITALIER DE NANTES	Karine Spaggiari	2	2
15/10/13	1699408	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1
21/10/13	1691272	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	3	1
07/11/13	1692306	161188	GROUPE HOSP PITE SALPETIERE	Fabienne Santini	3	2
25/11/13	1692440	411513	GROUPEMENT HOSPITALIER EST	Christian Outille	2	1
25/11/13	1692426	414725	FONDATION OPHTE DE ROTHSCHILD	Nathalie Croissant	2	2
25/11/13	1692514	411513	GROUPEMENT HOSPITALIER EST	Christian Outille	1	1
04/12/13	1694120	1611498	GROUPE HOSP PITE SALPETIERE	Fabienne Santini	2	2
10/12/13	1694288	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1 et 1 NON POSE
12/12/13	1694349	1611496	PHARMACIE CENTR C.H.R MONTPELLIER	Christian Outille	2	1
20/12/13	1695435	1612092	C.H.R DE POITIERS	Karine Spaggiari	2	1
19/12/13	1695444	1612092	C.H.R DE POITIERS	Karine Spaggiari	2	1
20/12/13	1695421	1612432	C.H.U ANJERS	Karine Spaggiari	2	1

Indépendance de l'étude

- Centre de coordination indépendant
- Protocole validé par l'ANSM
- DSMB (CEC) indépendant:
 - NRI: A. de kersaint -Gilly (Nantes)
 - Neurochirurgien; H. Dufour (Marseille)
 - Méthodologiste: N. Brion (Versailles)
 - Neurologue: F. Rouanet (Bordeaux)
- Revue indépendante de l'imagerie
 - C.Taschner (
 - Z.Kulcsar (Genève)
 - Procédurale faite
 - 12 mois à faire

Critères d'inclusion

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Porteur d'un anévrisme intracrânien rompu (en cas d'échec ou d'impossibilité de traitement par coiling ou remodelling) ou non rompu pour lequel le traitement endovasculaire est indiqué et pour lequel la technique du flow diverter paraît appropriée
- Ayant reçu l'information sur l'étude et ne s'étant pas opposé à l'utilisation de ses données

Critères de non inclusion

- Patient porteur d'un anévrisme associé à une malformation artérioveineuse
- Patient présentant une allergie connue à l'Aspirine, au Clopidogrel, à l'Héparine ou au produit de contraste
- Femme enceinte ou allaitant
- Patient ne pouvant bénéficier d'un suivi clinique et angiographique

Aspects éthiques

Etude réalisée selon :

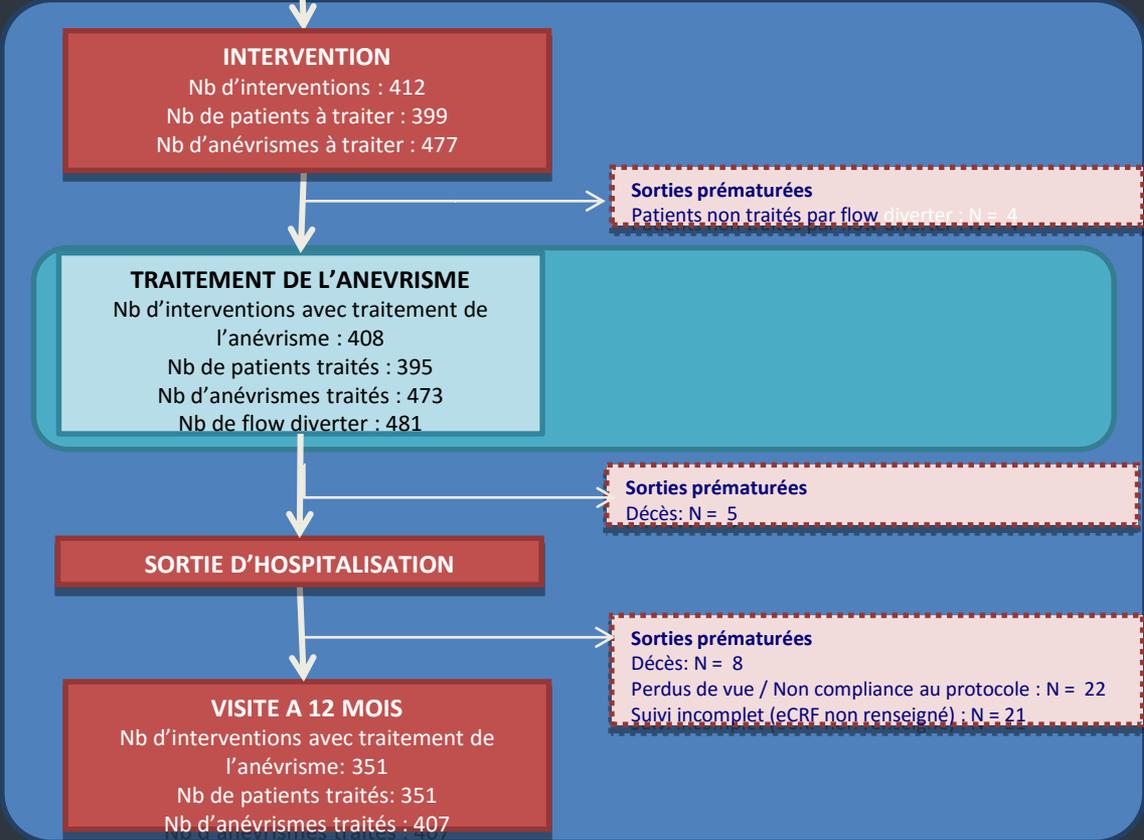
- la législation française autorisation N° 912194
- La déclaration d'Helsinki
- Les recommandations de l'international Conference on Harmonization (ICH) ' sur les bonnes pratiques cliniques

**Dossiers enregistrés
au 31/12/2014**
N = 450

Exclusions

- Aucune donnée saisie : N = 28
- Intervention après le 07/02/14 : N = 8
- Abstention thérapeutique : N = 1
- Retrait de consentement : N = 1

**Intervention réalisée au
07/02/2014***
N = 412



Etat du suivi des patients

412 inclusions dans l'e-CRF;

351 suivis à un an;

4 patients non traités par FD

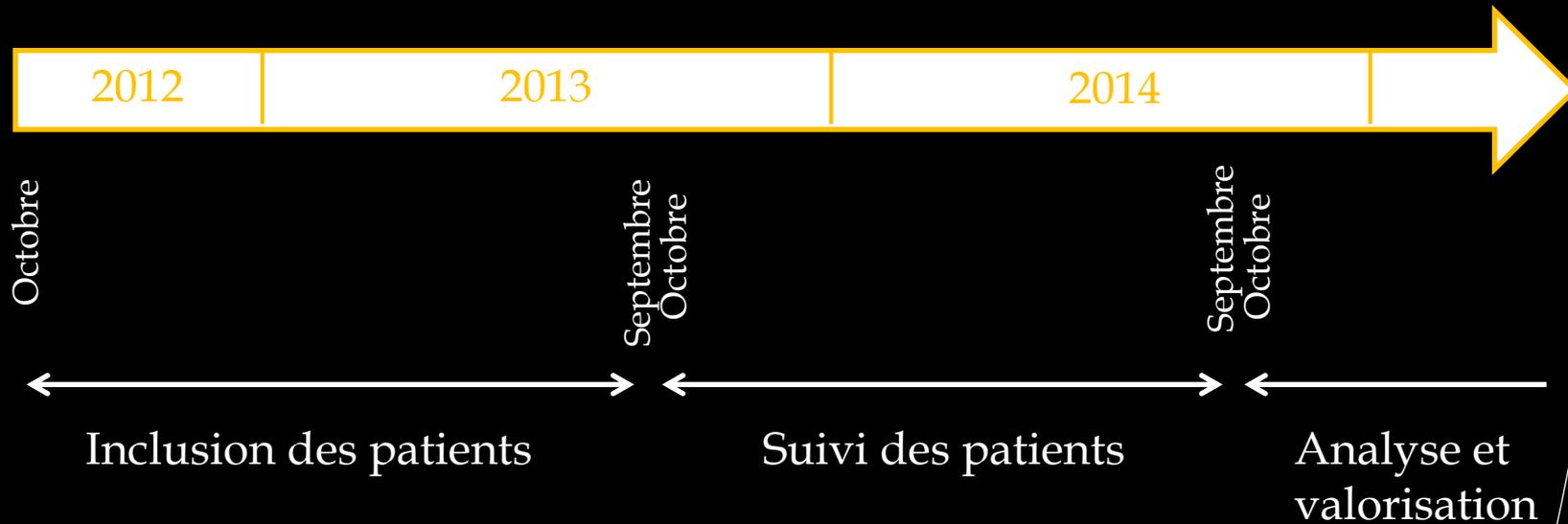
22 perdus de vue

13 décès

21 suivis à un an non disponibles

Calendrier de l'étude

- 08 Octobre 2012 = Début des inclusions
 - Avis favorable du CCTIRS
 - Autorisation de la CNIL



Statut actuel

- Fermeture du site WEB le 30 juin 2015
- Consolidation de la base de données pour les résultats periprocédures et à la sortie d'hospitalisation(V1&V2)
- 412 inclusions, validées et monitorées
- Consolidation de la base de données pour les résultats à 12 mois (V3&V4). Certains centres ont des suivis à 18 mois.
- 351 suivis à 12 mois.
- Réunion du DSMB en Mars 2016, rapport d'adjudication des EIG en attente
- Revue de l'imagerie à un an en attente (budget disponible)
- Priorisation des publications à faire, processus à communiquer



Résultats:
Population
Sécurité

Variable	Modalité	TOTAL Nombre d'anévrismes à traiter N = 477
Type de l'anévrisme	Sacculaire	390 (81.76)
	Disséquant	34 (7.13)
	Blister-like	10 (2.10)
	Fusiforme	28 (5.87)
	Autre	15 (3.14)
Latéralité	Manquant	2
	Gauche	269 (56.63)
	Droite	206 (43.37)
Localisation	Manquant	1
	Localisation extradurale	66 (13.87)
	Localisation intradurale	410 (86.13)
Si localisation extradurale	Manquant	4
	Artère pétreuse	4 (6.45)
	Artère carotide intra-caverneuse	55 (88.71)
	Siphon carotidien	3 (4.84)
Si localisation intradurale	Manquant	3
	Artère carotide supra clinoidienne	204 (50.12)
	Artère subépineur	49 (12.04)
	Segment paraclinoidien	50 (12.29)
	Artère cérébrale antérieure ou communicante antérieure	39 (9.58)
	Artère cérébrale postérieure ou communicante postérieure	15 (3.69)
	Système vertébro-basilaire	23 (5.65)
	Artère carotide-ophtalmique	17 (4.18)
	Artère carotide interne	3 (0.74)
	Artère siphon carotidien	2 (0.49)
	PICA	2 (0.49)
	Bécalieuse	1 (0.25)
	Portion distale de M1	1 (0.25)
	Terminalison carotidienne gauche englobant le début de la cérébrale moyenne et le début de la cérébrale antérieure	1 (0.25)

Les résultats sont présentés en n (%).

Tableau 15 : Caractéristiques des anévrismes à traiter par flow diverter

Variable	Modalité	TOTAL Nombre d'anévrismes à traiter N = 477
Diamètre transverse maximum (données pré op)	N	474
	Manquant	3
	Moyenne ± écart-type	8.08 ± 6.47
	Médiane (Min -Max)	5.9 (1-43.5)
Diamètre transverse maximum (données pré op)	Manquant	3
	[0-5mm]	180 (37.97)
	[5-15mm]	230 (48.52)
	[15-25mm]	42 (8.86)
	>=25	22 (4.64)
Diamètre vertical maximum (données pré op)	N	476
	Manquant	1
	Moyenne ± écart-type	7.31 ± 5.90
	Médiane (Min -Max)	5.2 (0.5-50)
Diamètre vertical maximum >15mm (données pré op)	Manquant	1
	[0-5mm]	218 (45.80)
	[5-15mm]	205 (43.07)
	[15-25mm]	47 (9.87)
	>=25	6 (1.26)
Diamètre du collet (données pré op)	N	467
	Manquant	10
	Moyenne ± écart-type	5.10 ± 3.32
	Médiane (Min -Max)	4.2 (0.5-30)
Diamètre du collet (données pré op)	N	467
	Manquant	10
	<4mm	191 (40.90)
	>=4mm	276 (59.10)

Présentation clinique: Rompus/ non rompus

Au moins une hémorragie sous-arachnoïdienne	Non	348 (84.47)
	Oui	64 (15.53)**
Si oui,		
Nombre d'anévrismes rompus	1	63 (98.44)
	2	1 (1.56)
Délai de l'hémorragie avant intervention (mois)	N	64
	Moyenne ± écart-type	-29.05 ± 49.48
	Médiane (Min -Max)	-9.05 (-291.2-0)
Délai de l'hémorragie avant intervention (mois)	[0-1 mois]	21 (32.81)
]1mois - 3mois]	1 (1.56)
]3mois - 12 mois]	14 (21.88)
	>12mois	28 (43.75)
Au moins un anévrisme rompu (moins de 3 mois avant l'intervention)	Non	390 (94.66)
	Oui	22 (5.34)

Traitements antérieurs

Tableau 11 : Traitements antérieurs des anévrismes à traiter

Variable	Modalité	TOTAL	PIPELINE	SILK	
		Nombre d'anévrismes à traiter N = 477	Nombre d'anévrismes à traiter N = 293	Nombre d'anévrismes à traiter N = 118	
Anévrisme traité antérieurement	Non	379 (79.45)	236 (80.55)	92 (77.97)	
	Oui	98 (20.55)	57 (19.45)	26 (22.03)	
Si oui,	Nombre de traitements antérieurs	1	85 (86.73)	53 (92.98)	20 (76.92)
		2	10 (10.20)	3 (5.26)	4 (15.38)
		3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
		4	2 (2.04)	0 (0.00)	2 (7.69)
		5	1 (1.02)	1 (1.75)	0 (0.00)
Coils	Oui	88 (89.80)	51 (89.47)	25 (96.15)	
Stent	Oui	8 (8.16)	5 (8.77)	3 (11.54)	
Clip	Oui	6 (6.12)	1 (1.75)	1 (3.85)	
Flow diverter	Oui	9 (9.18)	7 (12.28)	1 (3.85)	

Les chiffres sont présentés en n (%).

Succès procéduraux

Echecs: 16

Problèmes techniques: 47

Décès

	0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Nombre d'interventions exposés au risque	408	374	361	349	268
Nombre de décès	0	9	11	12	13
Pourcentage de survie globale	100.00	97.72	97.19	96.91	96.63

13/412: 3%

3 sur 22 rompus (14%) / 10 sur 390

non rompus (2,5%)

à 12 mois: 351 patients suivis

Non adjudiqués

Morbidité, données générales

EIG: 132

Rompus: 20 patients sur 22 (90%)

Non rompus: 88 patients sur 390 (23%), (mais au suivi à 12 mois 351 patients).

Permanents et temporaires,
Non adjudiqués

Morbidité, données générales

4. Evolution des événements indésirables graves

Evolution	Anévrismes rompus		Anévrismes non rompus		Total	
	n	%	n	%	n	%
Fatal	3	13,64	10	9,09%	13	9,85%
Résolu avec séquelles	5	22,73	20	18,18%	25	18,94%
Résolu sans séquelles	10	45,45	63	57,27%	73	55,30%
Non résolu	4	18,18	17	15,45%	21	15,91%
Total	22	100	110	100	132	100

n=nombre de rapports d'EIG

Au moins un EIG:

20 patients avec anévrysme rompu

88 patients avec anévrysme non rompu

Morbidité

Evénements thrombo-emboliques: (351)

60 EIG:

45 pour non rompus

16 permanents, un décès, 5 non
résolus

15 pour rompus

2 permanents; un décès, 3 non
résolus

Non adjudiqués

Morbidité

Événements hémorragiques: (351)

15 EIG:

11 pour non rompus

4 décès, 1 non résolu

4 pour rompus

1 permanent; 2 décès, 1 non
résolu

Non adjudiqués

Morbidité

Autres EIG:

59 EIG:

55 pour non rompus

5 décès, 9 non résolus

4 pour rompus: résolus

Non adjudiqués !!

Propositions de publications

Montpellier

Eker/ Effect Of The Aneurysm Size On Effectiveness And Safety Of-Treatment By Flow Diversion Technique – Diversion Study Experience

Eker/Antiplatelet Therapy And The Incidence Of Ischemic And Hemorrhagic Complications In Intracranial Aneurysms Treated With Flow Diversion Technique – Diversion Study Experience

Gascou/Flow Modification within collateral branches and perforators covered by Flow Diverters

Toulouse :

Morbi-mortalité et efficacité de l'utilisation des FD dans les anévrismes de bifurcation (MCA/ACA)

Quelles sont les causes de non guérison angiographique des anévrismes traités par FD (taille, localisation, présence d'une artère provenant de l'anévrisme,)

Clermont ferrand

Incidences, facteurs de risque et conséquence clinique des sténoses intra stent.

Bordeaux :

Florent Gariel/ Quelles sont les facteurs prédictifs de complications lors du traitement par Flow Diverter d'anévrismes intracrâniens ?

Gaultier Marnat/ Flow-diverter pour le traitement d'anévrismes rompus

Xavier Barreau/ Traitement par FD sur les symptômes oculomoteurs dus aux anévrismes intra caverneux

Jérôme Berge/ Etude comparative de l'efficacité et de la morbi-mortalité en fonction du type de prothèse implantée: Silk versus Pipeline.

Lyon :

Gory/ Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverter: peri-procedural complications in the DIVERSION study

Labeyrie/ Safety and efficacy of flow diverters for the treatment of large and giant intracranial aneurysms: subgroup analysis of the DIVERSION study

Labeyrie/ Correlation between post-procedural and 1-year angiographic results after flow diverter placement: subgroup analysis of the DIVERSION study

Riva/ Safety and efficacy of flow diverter placement in distal intracranial artery: subgroup analysis of the DIVERSION study

Mangaud/ Safety and efficacy of flow diverter for the treatment of very small intracranial aneurysms: subgroup analysis of the DIVERSION study

Conclusions

- Travail collaboratif,
- Beaucoup de données de qualité,
- Etude prospective, indépendante, monitorée,
- Effort unique pour rechercher l'exhaustivité de la cohorte
- Limitations:
 - Pas d'évaluation clinique indépendante
- Dernière ligne droite.....