

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°097

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de cardiologie et maladies vasculaires

Par

Benoît MOTTIN

Né le 20 Avril 1984 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2013

**TRAITEMENT PERCUTANE DE L'INSUFFISANCE
MITRALE PAR PLASTIE BORD A BORD.
EVALUATION DES DEUX PREMIERES ANNEES DE
PRATIQUE AU CHU DE NANTES**

Président : Monsieur le Professeur Patrice GUERIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas PIRIOU

Remerciements

Je remercie respectueusement,

le Président du Jury,

Monsieur le Professeur Patrice Guérin,

les membres du jury,

Monsieur le Professeur Olivier BARON,

Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU,

Monsieur le Professeur Jean Noël TROCHU,

pour me faire l'honneur de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Docteur Nicolas PIRIOU pour m'avoir dirigé dans ce travail.

A ma famille, mes amis.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
1 - RAPPELS ANATOMIQUES	8
2 - ETIOLOGIE	9
3 - MECANISMES D'INSUFFISANCE MITRALE	10
4 - Physiopathologie de l'insuffisance mitrale chronique	11
5 - Morbi-mortalité	12
5 - 1 - Patients porteurs de fuites mitrales organiques chroniques	12
5 - 2 - Patients porteurs de fuites mitrales fonctionnelles	13
6 - Résultats de la chirurgie	13
6 - 1 - Dans l'insuffisance mitrale organique	13
6 - 2 - Dans l'insuffisance mitrale fonctionnelle	14
7 - Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2012	15
7 - 1 - Recommandations pour la prise en charge des insuffisances mitrales organiques sévères	15
7 - 2 - Recommandations pour la prise en charge des insuffisances mitrales fonctionnelles	16
8 - Le dispositif Mitraclip	18
8 - 1 - Généralités	18
8 - 2 - Technique d'implantation du Mitraclip	20
8 - 3 - Critères d'éligibilité à la procédure Mitraclip	21
9 - Etude EVEREST II	22
10 - Place du Mitraclip dans les recommandations européennes	23
11 - Rationnel	24
MATERIEL ET METHODES	25
1 - Modalités d'inclusion	25
2 - Critères d'évaluation	25
3 - Analyse statistique	26

RESULTATS	27
1- Caractéristiques des patients	27
2 - Déroulement des procédures.....	28
2 - 1 - Données hémodynamiques per procédure (cathétérisme droit).....	29
3 - Evolution intra-hospitalière	29
3 - 1 - Mortalité	29
3 - 2 – Autres complications en cours d’hospitalisation	29
3 - 3 - Efficacité	29
4 - Suivi	30
4 - 1 - Morbi-mortalité extra hospitalière :.....	30
4 - 1 - 1 - Survie	30
4 - 1 - 2 - Evénements extra hospitaliers.....	31
4 - 2 - Efficacité sur la réduction de l’insuffisance mitrale	31
4 - 3 - Evolution fonctionnelle	32
4 - 4 - Suivi échocardiographique.....	33
4 - 5 - Suivi biologique.....	33
5 - Résultats pour les patients porteurs d’IM fonctionnelles et évaluation en échocardiographie d’effort VO2	34
DISCUSSION.....	36
1 - Rappels des résultats.....	36
2 - Comparaison des résultats aux autres séries publiées	36
2 - 1 - Population	36
2 - 2 - Faisabilité.....	37
2 - 3 - Sûreté	37
2 - 4 – Efficacité	38
2 - 5 - Survie	38
2 - 6 - Bénéfice fonctionnel.....	38
2 - 7 - Hémodynamique.....	39
2 - 8 - Remodelage	39

3 - Sous-groupe des fuites mitrales fonctionnelles	39
4 - Problématique de la sélection des patients	41
5 - Place du Mitraclip en France, perspectives et études à venir.....	42
6 - Limites de l'étude	43
CONCLUSION.....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45

LISTE DES ABREVIATIONS

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AVK : anti vitamine K

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CMD : cardiomyopathie dilatée

CMH : cardiomyopathie hypertrophique

CRT : cardiac resynchronization therapy

DAI : défibrillateur automatique implantable

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche

DTSVG : diamètre télésystolique du ventricule gauche

ESC : european society of cardiology

ETO : échocardiographie trans oesophagienne

ETT : échocardiographie trans thoracique

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IM : insuffisance mitrale

ITV : Intégrale temps vitesse

NYHA : New York heart association

OG : oreillette gauche

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PHRC : programme hospitalier de recherche clinique

PISA : proximal isovelocity surface area

RAA : rhumatisme articulaire aigu

SLA : single leaflet attachment

SOR : surface de l'orifice régurgitant

STIC : soutien aux techniques innovantes et coûteuses

TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion

TM : temps mouvement

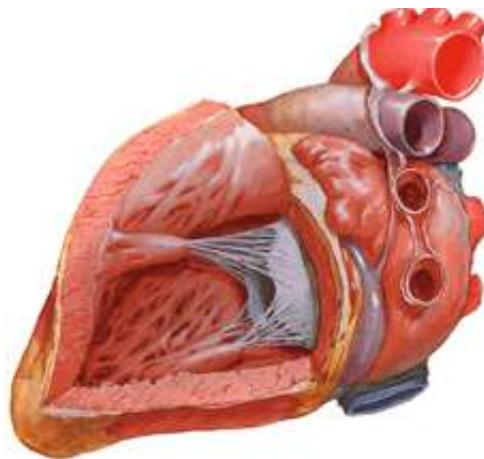
VG : ventricule gauche

VR : volume régurgité

INTRODUCTION :

L'insuffisance mitrale est la 2^{ème} valvulopathie la plus fréquente nécessitant une chirurgie après la sténose aortique en Europe (1) et la plus fréquente aux Etats Unis (2). Les origines de cette valvulopathie sont multiples et ses mécanismes peuvent être complexes, à l'origine de présentations cliniques parfois différentes, dont découlent des prises en charge spécifiques prenant en compte à la fois le mécanisme et l'origine de la valvulopathie. Le lien entre la survenue d'événements cardiovasculaires et cette valvulopathie a clairement été établi, et ce même chez des patients asymptomatiques (3), (4). Cette valvulopathie représente donc un réel problème de santé publique notamment, du fait de l'augmentation de sa prévalence avec l'âge.

1 - Rappels anatomiques :



L'appareil mitral (F. Netter).

L'appareil mitral est une structure complexe constituée de 4 éléments :

- le voile mitral constitué de 2 feuillets : le feuillet mitral antérieur et le feuillet mitral postérieur
- l'anneau mitral, comportant une portion fixe, correspondant à l'insertion du feuillet antérieur, en continuité avec l'anneau aortique et une portion mobile, correspondant à l'insertion du feuillet postérieur et représentant la plus grande partie de sa circonférence.
- les cordages tendineux (naissent des portions apicales des muscles papillaires puis se ramifient et s'insèrent sur le versant ventriculaire des valves)
- les muscles papillaires ou piliers (pilier postéro-médial et pilier antéro-latéral)

Segmentation de la valve mitrale : (vue « du chirurgien ») figure 1

2 feuillets :

- feuillet mitral antérieur, formé de 3 segments (de médial en latéral) A3, A2, A1.
- feuillet mitral postérieur : P3, P2, P1.

2 commissures : antérieure (latérale) et postérieure (médiane)

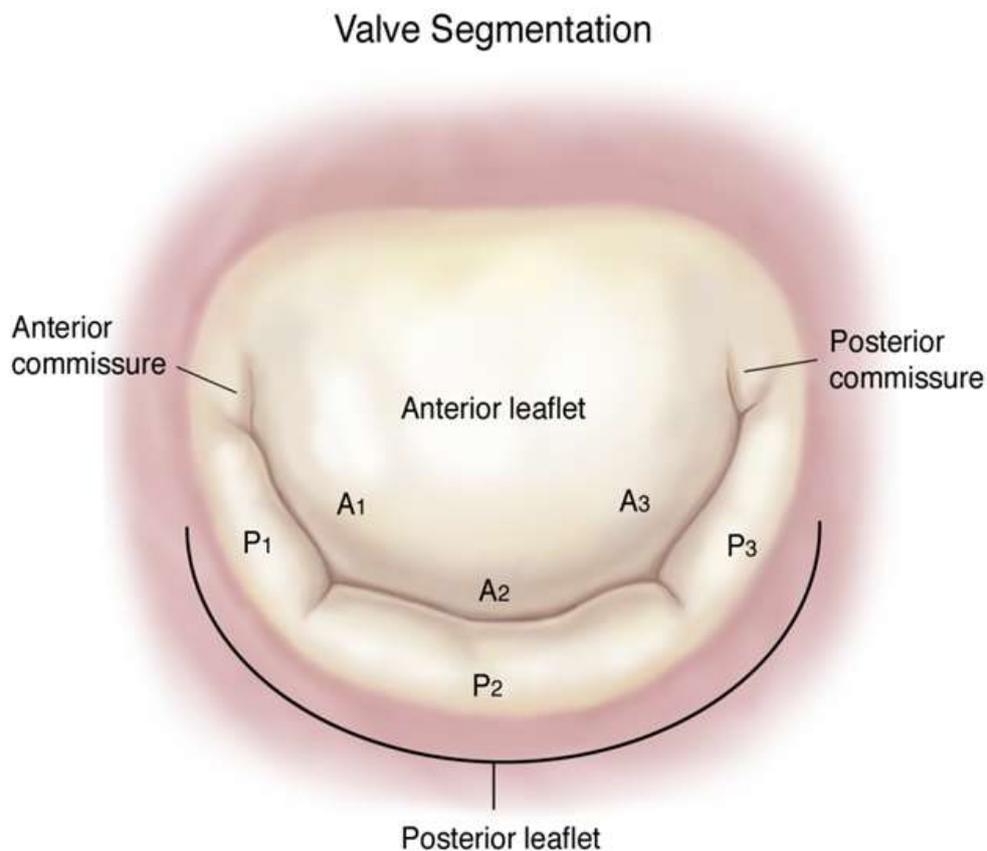


figure 1

2 - Etiologie :

Les principales causes d'insuffisance mitrale chronique dans les pays développés sont dégénératives dans 60 à 70 % des cas (maladie mitrale dystrophique avec la maladie de Barlow, la dégénérescence fibro-élastique et plus rarement les anomalies du tissu conjonctif d'origine génétique) suivies des fuites mitrales d'origine ischémique (20 %), post endocardites (2 à 5 %), rhumatismales (2 à 5%, en nette décroissance dans les pays développés) et enfin dans une moindre mesure des étiologies plus diverses : cardiomyopathies, maladies de système, congénitales (fente mitrale) et médicamenteuses (Benfluorex notamment). (5)

3 - Mécanismes d'insuffisance mitrale :

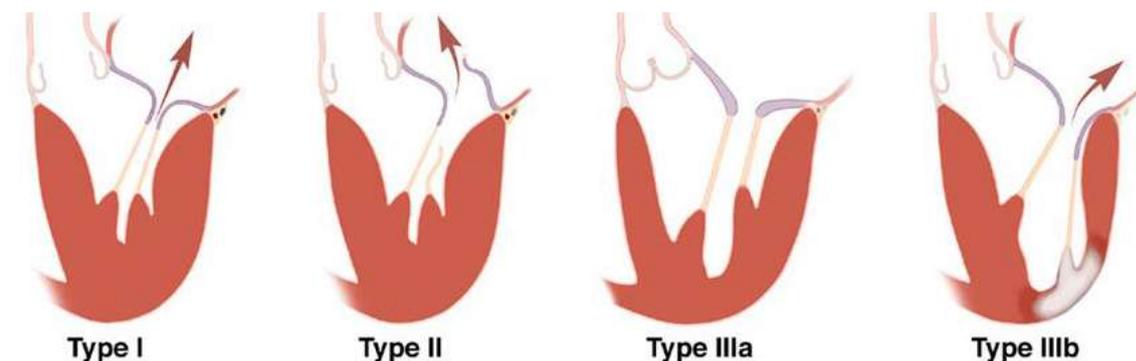
Les insuffisances mitrales font l'objet d'une description détaillée selon l'étiologie de la régurgitation mais aussi du mécanisme responsable.

Sur le plan de la dénomination on distingue les régurgitations mitrales « primaires », ou « organiques » (avec atteinte intrinsèque de l'appareil valvulaire) des fuites « secondaires » ou « fonctionnelles » (avec appareil valvulaire intègre mais déformé par un remodelage ventriculaire).

Carpentier a proposé une classification encore largement utilisée afin de recouvrir l'ensemble des mécanismes d'IM en intégrant les IM organiques et les IM fonctionnelles :

- Le **type I** correspond aux régurgitations avec mouvements valvulaires normaux, soit par dilatation de l'anneau, soit par perforation valvulaire
- Le **type II** correspond aux insuffisances mitrales par prolapsus valvulaire. Le prolapsus valvulaire est défini par l'excursion au-delà du plan de coaptation normal, du bord libre valvulaire en systole.
- Le **type III** correspond aux insuffisances mitrales par restriction, c'est à dire par limitation du mouvement valvulaire empêchant le retour de la valve sur le plan de coaptation. C'est le cas des IM fonctionnelles notamment « ischémiques ».

Deux sous-types ont été décrits pour les fuites de type III en fonction du cycle où la restriction valvulaire est prédominante : IIIa lors d'une restriction en diastole et IIIb lors d'une restriction en systole.



Le tableau 1 résume les types d'IM selon la classification de Carpentier avec les causes possibles.

ORGANIQUES			FONCTIONNELLES	
	type 1	type 2	type 3a	type 1 / 3b
Non ischémiques	<ul style="list-style-type: none"> _ endocardites (perforation) _ dégénératives (calcifications annulaires) _ congénitales (fente mitrale) 	<ul style="list-style-type: none"> _ dégénératives (prolapsus) _ endocardites (ruptures de cordage) _ traumatiques (rupture de cordage/muscle papillaire) _ rhumatismales 	<ul style="list-style-type: none"> _ rhumatismales _ iatrogène (radique, médicamenteux) _ inflammatoire (lupus, fibrose endomyocardique) 	<ul style="list-style-type: none"> _ Cardiomyopathies _ Myocardites _ Dysfonction VG (toutes causes)
Ischémiques		<ul style="list-style-type: none"> _ rupture de pilier 		<ul style="list-style-type: none"> _ ischémiques fonctionnelles

Tableau 1 (d'après Enriquez Sarano, Mitral regurgitation, Lancet 2009)

Les fuites fonctionnelles ont des origines variées. Comme précédemment cité ces fuites ne sont pas en rapport avec une anomalie de l'appareil valvulaire à proprement parler mais sont associées à une pathologie ventriculaire qui est elle-même à l'origine de la fuite. C'est la raison pour laquelle les causes d'IM fonctionnelles sont les cardiomyopathies dilatées au premier rang, qu'elles soient d'origines ischémiques ou non ischémiques.

4 - Physiopathologie de l'insuffisance mitrale chronique :

La fuite mitrale est la conséquence d'un défaut de coaptation des feuillets antérieur et postérieur. L'association orifice régurgitant/gradient de pression VG/OG est à l'origine d'une régurgitation de sang vers l'oreillette gauche en systole. La fuite mitrale présente un caractère dynamique (sévérité de la régurgitation variable selon le cycle cardiaque) et un lien direct avec les conditions de charge.

Conséquences de la régurgitation mitrale

Sur le ventricule gauche :

La régurgitation mitrale est responsable de la dégradation de la fonction ventriculaire gauche par surcharge volumétrique. Le volume d'éjection systolique total est augmenté. Bien que l'IM diminue les contraintes pariétales (post charge) lors de l'éjection ventriculaire gauche, la dilatation ventriculaire gauche induite par la surcharge volumétrique est par elle-même un facteur d'augmentation des contraintes pariétales systoliques (loi de Laplace).

Sur l'oreillette gauche :

La régurgitation mitrale induit une augmentation de volume et de pression intra-auriculaire gauche. Cette dilatation auriculaire favorise la survenue de troubles du rythme auriculaire et d'accidents emboliques artériels.

Sur le cœur droit :

L'augmentation de pression intra-auriculaire gauche représente un obstacle à la vidange du lit vasculaire pulmonaire et est responsable d'une augmentation des pressions pulmonaires pouvant évoluer jusqu'à la défaillance ventriculaire droite.

Cas de l'insuffisance mitrale fonctionnelle :

La physiopathologie de l'IM fonctionnelle diffère radicalement de l'IM organique car dans l'IM organique, la dilatation ventriculaire gauche est la conséquence de la régurgitation alors qu'elle en est la cause dans l'IM fonctionnelle.

Dans l'IM fonctionnelle, la dilatation et l'altération de la contractilité du ventricule gauche peuvent être la conséquence d'une cardiopathie ischémique, souvent avec une séquelle d'infarctus (IM ischémique) ou d'une cardiomyopathie dilatée sans lésion coronaire.

La modification de la géométrie et de la contractilité du ventricule gauche entraînent un déplacement des muscles papillaires, une traction (tethering) sur les feuillets mitraux, d'où une fermeture incomplète et un défaut de coaptation à l'origine de la fuite (Figure 2). Généralement l'anneau mitral est dilaté et déformé alors que les feuillets sont normaux.

L'IM fonctionnelle crée une surcharge volumétrique du ventricule gauche qui participe à un cercle vicieux car la progression de la dilatation ventriculaire gauche aggrave l'IM fonctionnelle.

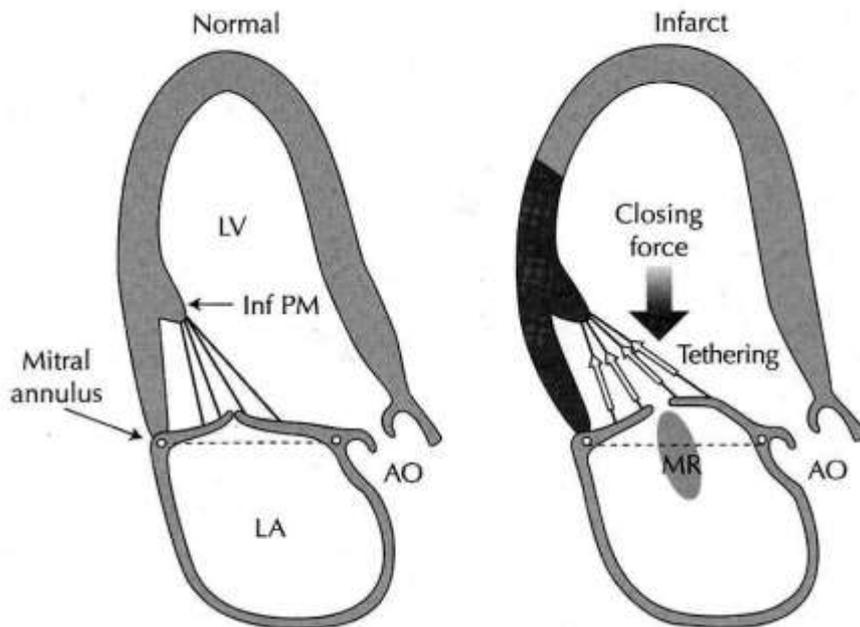


Figure 2 : mécanisme d'IM fonctionnelle par traction (tethering) sur les feuillets mitraux en raison d'une dilatation ventriculaire gauche après infarctus (figure de droite) comparativement à un cœur normal (figure de gauche). (d'après Levine et Hung.)

5 - Morbi-mortalité :

La relation entre la survenue d'événements cardiovasculaires et la présence d'une fuite mitrale est clairement démontrée par les données de la littérature et ce, même chez les patients asymptomatiques ; de même que le lien entre la sévérité de la fuite et le taux de survenue d'événement. C'est d'ailleurs ces données péjoratives qui sont à l'origine des recommandations pour une prise en charge précoce de ces patients.

Concernant les insuffisances mitrales « aiguës », en l'absence d'intervention, le pronostic est très sombre en cas de rupture de pilier avec une mortalité de 75 % à 24 H et 95 % à 48 H (6). La rupture incomplète de pilier est associée généralement à une meilleure tolérance hémodynamique.

5 - 1 - Patients porteurs de fuites mitrales organiques chroniques :

Chez les patients asymptomatiques les taux de décès (toute cause), de décès d'origine cardiovasculaire et d'événement cardiovasculaire (décès d'origine cardiaque, insuffisance cardiaque, nouvel épisode de fibrillation atriale) sont respectivement de 22 +/- 3 %, 14 +/- 3 % et 33 +/- 3 % à 5 ans.(7)

L'apparition de symptômes chez ces patients s'accompagne d'une aggravation du pronostic avec un taux de mortalité passant à 5% par an et dépassant 90 % à 10 ans en cas d'insuffisance cardiaque associée (4).

Outre la survenue de symptômes, d'autres facteurs prédictifs de mauvais pronostic ont été décrits tels que :

- l'âge élevé (8), (9)
- l'existence d'une fibrillation atriale (10)
- la sévérité de la fuite (en particulier la surface de l'orifice régurgitant comme décrit par Enriquez Sarano (3))
- l'hypertension pulmonaire (11)
- la dilatation de l'oreillette gauche avec pour seuil un diamètre ≥ 55 mm (12), et un volume indexé ≥ 60 mL/m² (13)
- la dilatation ventriculaire gauche (14) et la dysfonction VG (4), (9)
- la dysfonction ventriculaire droite (15)

5 - 2 - Patients porteurs de fuites mitrales fonctionnelles :

Les patients porteurs de fuites mitrales fonctionnelles (d'origine ischémique ou non) ont un plus mauvais pronostic qu'en cas d'insuffisance mitrale organique.

En effet, la corrélation entre la sévérité de la fuite et la survenue d'événement cardiovasculaire est bien démontrée. Dans une série de la Mayo Clinic (16) portant sur 303 patients porteurs d'une IM ischémique, comparée à un groupe contrôle, la mortalité à 5 ans était supérieure dans le groupe des patients porteurs d'une IM ischémique, et ce quelle qu'en soit la sévérité (62 % contre 39 % dans le groupe contrôle). Les autres critères péjoratifs (en analyse multivariée) étant la présence d'une SOR > 20 mm² et un volume régurgité > 30 mL.

Par ailleurs, Lancelotti (17) a mis en évidence des caractères dynamiques pronostiques avec notamment une augmentation de la SOR de 0.13 cm² à l'effort comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité cardio-vasculaire.

6 - Résultats de la chirurgie

6 - 1 - Dans l'insuffisance mitrale organique :

Il a été démontré que la chirurgie mitrale améliorait le pronostic des patients porteurs d'IM organiques (4) par rapport au traitement médical. Le geste chirurgical peut consister en un remplacement valvulaire prothétique (mécanique ou biologique) ou une plastie de la valve mitrale.

Aucune étude randomisée n'a néanmoins comparé les résultats entre plastie et remplacement prothétique mitral.

Les résultats de la plastie mitrale (quand elle est réalisable) sont très bons car cette méthode semble permettre au patient la restauration d'une espérance de vie normale. En effet, dans la cohorte de David sur 840 patients ayant bénéficié d'une plastie mitrale, le taux de survie à 20 ans était comparable à celle d'une population appariée en âge et sexe avec une absence de récurrence de fuite sévère dans 90.7% des cas et de fuites modérées ou sévères dans 69.2% (18). En analyse multivariée, les critères de mauvais pronostic étaient la présence d'une dyspnée de repos en préopératoire et la présence d'une dysfonction VG.

Ces résultats plaident donc en faveur d'une prise en charge précoce, avant même l'apparition de symptômes ou de retentissement sévère sur la fonction cardiaque.

6 - 2 - Dans l'insuffisance mitrale fonctionnelle :

La prise en charge est plus complexe et encore sujette à débat du fait notamment de séries ayant fait état de moins bons résultats de la chirurgie face au traitement médical (19) et alimenté le débat sur l'effet « soupape » de ces fuites fonctionnelles sur des ventricules pathologiques. Les séries les plus péjoratives faisant état de taux de mortalité opératoire de 10% et de survie à 5 ans entre 50 et 60% (20).

Néanmoins d'autres travaux et notamment l'étude ACORN (21), (prospective, randomisée, multicentrique) est venue apporter des éléments en faveur du traitement chirurgical des IM fonctionnelles avec des taux de mortalité opératoire à 30 jours de 1.6% et des taux de survie à 5 ans de 70 % chez les patients opérés (avec ou sans ajout de Cor Cap) avec une amélioration fonctionnelle et un remodelage ventriculaire.

A ce jour, aucune étude n'a montré un bénéfice de la chirurgie de l'insuffisance mitrale fonctionnelle vis-à-vis du traitement médical sur la survie des patients.

Aucune étude randomisée n'a comparé les résultats de la plastie mitrale au remplacement prothétique mais selon une méta analyse de 2010 (portant sur des travaux rétrospectifs) , la plastie mitrale s'accompagnerait de taux de mortalité moindres à court et long termes vis-à-vis du remplacement valvulaire prothétique dans le cadre des IM fonctionnelles « ischémiques » (22).

Pour les fuites mitrales fonctionnelles ischémiques, l'association pontages aorto-coronaires + plastie mitrale améliorerait les patients sur le plan fonctionnel en post opératoire précoce et en termes de remodelage sans abaissement de la mortalité. (23) (24).

L'étude STICH (25), internationale, multicentrique, randomisée, a comparé l'efficacité du traitement médical seul ou associé à une revascularisation par pontages aorto coronaires chez 1212 patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec dysfonction VG (FEVG ≤ 35%).

En cas de fuite mitrale associée, un geste (plastie ou remplacement valvulaire) pouvait être ajouté aux pontages (mais non soumis à randomisation).

Ce travail a démontré l'efficacité de la revascularisation par pontages vis-à-vis du traitement médical (au cours d'un suivi médian de 56 mois) suivant une corrélation directe avec la sévérité de la fuite mitrale. Par ailleurs les auteurs notaient aussi une tendance à l'amélioration de la survie en cas de correction de la fuite mitrale associée aux pontages chez les patients porteurs de fuites modérées à sévères.

7 - Recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie et de l'Association Européenne de Chirurgie Cardio Thoracique de 2012 :

Les recommandations conjointes de la société européenne de cardiologie et de l'association européenne de chirurgie cardio thoracique de 2012 (26) font la distinction entre les fuites mitrales fonctionnelles et organiques selon lesquelles les critères de sévérité échocardiographiques sont différents. Le traitement chirurgical (plastie mitrale ou remplacement valvulaire prothétique) est actuellement le traitement de référence. La plastie mitrale doit être privilégiée dans toutes les situations où elle est réalisable.

7 - 1 - Recommandations pour la prise en charge des insuffisances mitrales organiques sévères :

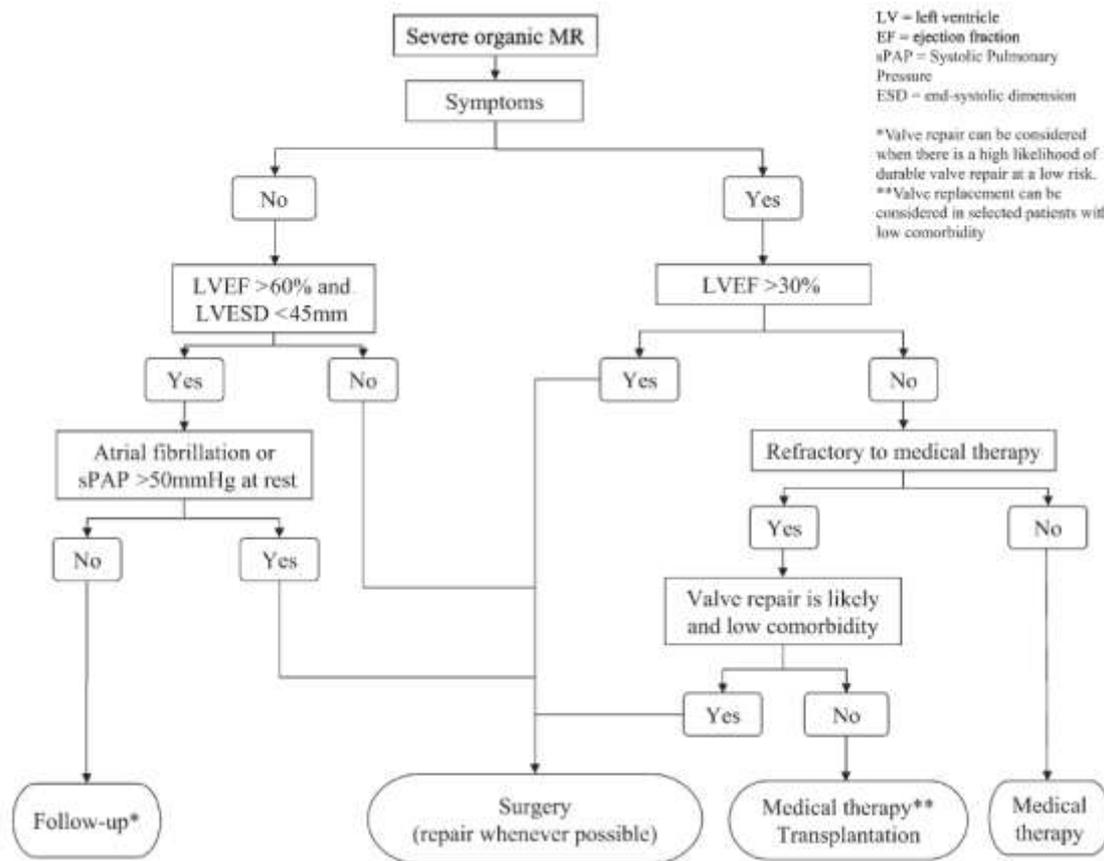
Dès lors que le patient est symptomatique il convient de lui proposer une prise en charge curative (plastie ou remplacement prothétique), en l'absence de dysfonction VG majeure (FEVG > 30 %).

Le traitement médical exclusif étant réservé pour les patients à haut risque chirurgical, avec dysfonction VG présente. Chez ces mêmes patients, en cas d'évolution réfractaire au traitement médical, une prise en charge chirurgicale peut être discutée en fonction des comorbidités et si la réalisation d'une plastie mitrale paraît possible (classe II a et II b, niveau de preuve C)

Pour les patients asymptomatiques :

La corrélation entre la sévérité de la fuite et le taux de décès par événements cardiovasculaires, même chez les patients asymptomatiques, est à l'origine de prises en charge « précoces » ; il convient dès lors de proposer une prise en charge chirurgicale dès l'apparition de signes de retentissement péjoratif de la fuite tels que :

- Dilatation du ventricule gauche avec DTSVG \geq à 45 mm
- FEVG \leq 60%
- Nouvel épisode de fibrillation atriale
- Apparition d'une HTAP définie par des PAPs > 50 mm Hg
- Ou, en l'absence de ces critères, la forte probabilité de la réalisation d'une plastie mitrale par une équipe chirurgicale entraînée avec bas risque opératoire.



Algorithme de prise en charge de l'IM organique (recommandations ESC 2012)

7 - 2 - Recommandations pour la prise en charge des insuffisances mitrales fonctionnelles

La prise en charge des fuites mitrales fonctionnelles apparaît plus complexe au vue des résultats parfois contradictoires des séries.

Actuellement l'ESC préconise en première intention un traitement médical optimal, notamment de l'insuffisance cardiaque avec bêta bloqueurs, IEC avec anti aldostérone et diurétiques en cas de signes congestifs. Par ailleurs la resynchronisation (CRT) lorsqu'elle est indiquée semble avoir un effet bénéfique sur la réduction des fuites fonctionnelles par resynchronisation des muscles papillaires mais aussi par diminution de la restriction valvulaire via remodelage inverse du ventricule gauche. (27)

Concernant la prise en charge chirurgicale : elle apparaît plutôt comme une prise en charge combinée associant plastie ou remplacement prothétique à un geste de revascularisation. L'indication opératoire de choix concerne les patients porteurs d'une IM fonctionnelle sévère pour lesquels une revascularisation par pontages aorto coronaires est possible et réalisable dans le même temps, en l'absence de dysfonction VG majeure (FEVG > 30%).

Concernant le type d'intervention (plastie ou remplacement valvulaire), comme précédemment cité, il y aurait peut être une tendance en faveur de la plastie mitrale.

Les autres situations sont plus discutables notamment en cas de dysfonction VG sévère sans indication ou possibilité de revascularisation. Les indications de traitement chirurgical isolé de l'IM sont restreintes aux patients réfractaires au traitement médical avec de faibles comorbidités, une FEVG > 30%, sous traitement médical optimal (dont la resynchronisation si indiquée) et correspondent à une classe IIb, c'est à dire une circonstance dans laquelle la chirurgie « peut être envisagée ».

En cas de faibles comorbidités, chez des patients sélectionnés, la plastie mitrale peut être discutée pour éviter ou reporter une transplantation cardiaque. Pour les autres patients le traitement médical optimal semble à ce jour être la meilleure option avec notamment la resynchronisation, l'assistance ventriculaire mécanique voire la greffe cardiaque en finalité.

De ce fait, les recommandations envisagent le traitement de l'IM fonctionnelle essentiellement en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronaire.

8 - Le dispositif Mitraclip :



8 - 1 - Généralités

Développé par la firme ABBOTT, le dispositif Mitraclip a été conçu pour le traitement par voie percutanée des régurgitations mitrales selon une translation de la technique chirurgicale de ALFIERI.

La technique de Alfieri a été développée au début des années 90 en apportant le concept de réparation « fonctionnelle », en opposition à la réparation « anatomique ». Elle consiste en la réalisation d'une suture « bord à bord » des 2 feuillets antérieurs et postérieurs là où la fuite est la plus importante. Cette suture peut être réalisée en position médiane (A2 P2) et ménage alors deux orifices de part et d'autre. En cas de fuite commissurale, une suture bord à bord para-commissurale peut être réalisée et dans ce cas un seul orifice résiduel est créé. (figure 3). Cette intervention peut être réalisée par sternotomie mais une voie mini invasive par thoracotomie a aussi été exploitée avec succès (28). Une annuloplastie mitrale y est parfois associée.

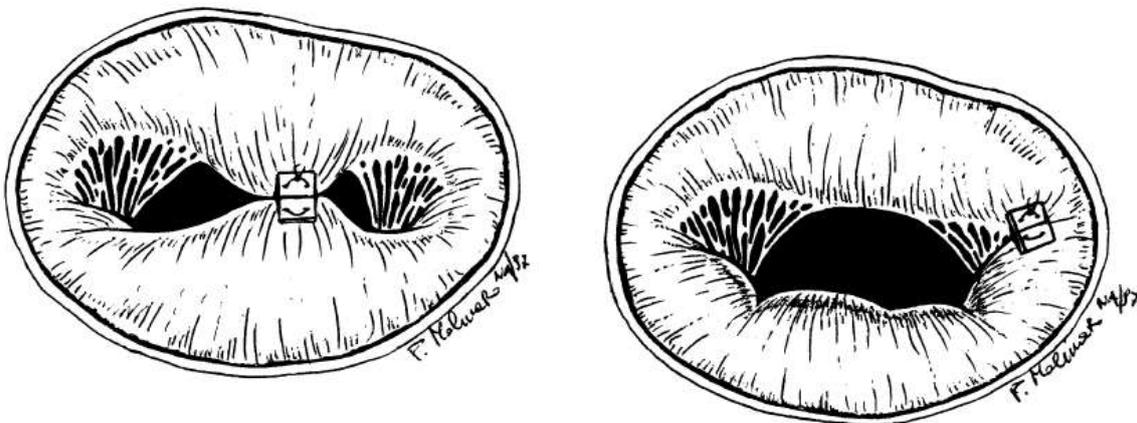


Figure 3 : réparation para-commissurale à droite et en double orifice à gauche

Cette technique a fait l'objet de nombreuses publications faisant état de son efficacité à la fois sur les fuites dégénératives avec prolapsus mais aussi dans les fuites fonctionnelles (29), (30). Cette technique, séduisante par sa simplicité apparente, laissait déjà à l'époque entrevoir la possibilité d'une réalisation par voie percutanée.



Le dispositif Mitraclip a reçu son marquage « CE » en Mars 2008 et sa commercialisation a débuté en septembre 2008.

Il s'agit d'un implant en cobalt chrome avec une couverture en polyester, de 15 mm de longueur et d'une largeur de 5 mm (en position fermée) pouvant atteindre 20 mm (bras ouverts). Le dispositif est composé d'un système de mise en place incluant le clip implantable, un manchon orientable et un cathéter de largage (cathéter guide orientable incluant un dilateur). Le clip peut être ouvert, fermé et inversé à partir de la poignée du cathéter de pose afin de saisir et de rapprocher les feuillets de la valve mitrale. Les bras du clip sont équipés de « grippers » qui permettent de maintenir les feuillets lors du positionnement du clip et d'éviter des détachements intempestifs lors de la procédure.



8 - 2 - Technique d'implantation du Mitraclip :

Elle est réalisée en salle de cathétérisme cardiaque, sous anesthésie générale, sous contrôle fluoroscopique et échocardiographique (échocardiographie trans-oesophagienne).

Elle nécessite un abord percutané veineux fémoral ainsi qu'une voie artérielle fémorale généralement utilisée pour monitoring hémodynamique.

L'abord veineux permet la réalisation dans un premier temps d'une ponction transeptale échoguidée.

Une fois la ponction transeptale réalisée, le dispositif est alors acheminé via une gaine spécifique jusqu'à l'oreillette gauche. Le clip est alors placé en regard de la fuite, là où elle est la plus importante, perpendiculairement à l'axe des feuillets. Une fois le positionnement optimisé le clip est avancé jusque dans la cavité ventriculaire puis progressivement retiré jusqu'à la capture des feuillets par les « grippers ».

La sévérité de la fuite résiduelle est évaluée en doppler couleur jusqu'à obtention d'un résultat satisfaisant puis le clip est « largué ».

Au besoin un second clip peut être nécessaire afin de parfaire le résultat. Il faut alors être vigilant sur l'évaluation du gradient moyen transmitral (risque d'obstruction).

Retrait du matériel avec compression des points de ponction (utilisation de dispositif de fermeture percutanée possible).

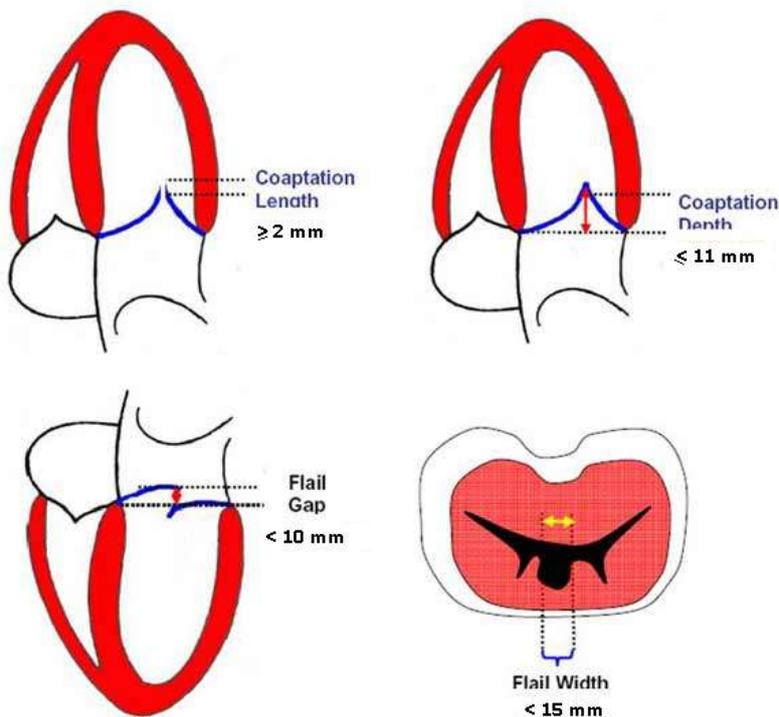
8 - 3 - Critères d'éligibilité à la procédure Mitraclip :

En premier lieu il convient de vérifier la présence de tissu valvulaire en quantité suffisante pour pouvoir réaliser un point de coaptation mais aussi de s'assurer de la présence d'une surface d'orifice valvulaire supérieure à 4 cm² pour limiter le risque d'obstruction ; car la technique de suture en bord à bord génère une réduction minime mais inévitable de cette surface en générant un double orifice.

De plus la technique du Mitraclip n'est pas recommandée pour les régurgitations mitrales d'origine rhumatismales ou sur calcifications majeures des feuillets, de même qu'en cas d'endocardite évolutive.

Pour les fuites d'origine dégénérative avec prolapsus, le « flail gap » (distance entre le bord du segment prolapsé et le plan de l'anneau mitral) doit être inférieur à 10 mm. La « largeur » du segment prolapsé (« flail width ») mesurée en para-sternal petit axe doit être inférieure à 15mm. Par ailleurs la forme la plus adaptée de prolapsus à une réparation percutanée porte sur une atteinte des segments centraux (A2 P2) avec jet central.

Pour les fuites fonctionnelles ou « secondaires », une longueur de coaptation d'au moins 2 mm doit être présente sur les feuillets valvulaires afin de bénéficier d'une « zone d'accroche » de taille suffisante.



9 - Etude EVEREST II : (31)

L'étude EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair Study), publiée dans le New England Journal of Medicine le 14 avril 2011, est une étude multicentrique prospective randomisée et contrôlée ayant pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques de la réparation de la valve mitrale par voie endovasculaire via le dispositif Mitraclip en comparaison à la chirurgie conventionnelle (groupe contrôle). Elle a fait suite à l'étude EVEREST I, qui était une étude visant à valider la faisabilité et la sûreté de la procédure. Dans EVEREST II : 279 patients porteurs d'une insuffisance mitrale de grade 3 ou 4 ont été enrôlés puis inclus en 2 : 1 ; 184 patients dans le groupe « Mitraclip » et 95 patients dans le groupe « chirurgie conventionnelle » (contrôle). Les patients inclus étaient porteurs d'une fuite mitrale au moins de grade 3/4, symptomatiques ou non avec dans le 1^{er} cas une FEVG supérieure ou égale à 25 % et un DTSVG inférieur ou égal à 55 mm, dans le 2^{ème} cas une FEVG comprise entre 25 et 60% ou un DTSVG entre 40 et 55 mm ou une fibrillation atriale d'apparition récente ou une HTAP.

Le critère de jugement principal, composite, jugeait l'efficacité de la méthode endovasculaire avec les taux de survie, d'absence de reprise chirurgicale et de régurgitation mitrale sévère (grade 3 et 4) à 12 mois. 27 % des patients étaient porteurs d'une fuite mitrale fonctionnelle (type III Carpentier) contre 73 % de fuites organiques (dégénératives). Les taux d'efficacité à 12 mois était de 55% pour le groupe réparation percutanée contre 73 % pour le groupe chirurgie ($p = 0,007$) avec 6 % de décès dans chaque groupe, chirurgie pour dysfonction mitrale dans 20 % (groupe percutané) contre 2%, fuite 3 ou 4 dans 21 % et 20 %. Les complications majeures (décès, infarctus du myocarde, réinterventions, AVC, insuffisance rénale, infections profondes, saignements etc...) à 30 jours étaient de 15 % dans le groupe percutané contre 48 % dans le groupe chirurgie ($p < 0,001$).

L'étude EVEREST a donc montré une efficacité supérieure de la chirurgie sur le clip mitral concernant un critère de jugement principal composite (principalement du fait de la nécessité de reprise chirurgicale pour fuite persistante dans 20% des cas) mais par contre des résultats similaires sur le remodelage ventriculaire gauche, l'amélioration de la qualité de vie et sur la mortalité globale.

Par la suite les auteurs ont réalisé une analyse en sous groupe : l'étude EVEREST II High Risk (32) qui s'intéressait aux patients à haut risque chirurgical. En effet, en comparant le taux d'événements d'une population à haut risque chirurgical (définie par un score STS supérieur ou égal à 12%) traitée par clip mitral ou par traitement médical, il apparaissait que le taux de survie à 1 an était de 76 % dans le groupe mitraclip contre 55 % dans le groupe « contrôle ». Il faut néanmoins noter dans cette population particulière une proportion plus importante de patients porteurs d'une fuite mitrale « secondaire » ou fonctionnelle que de fuites d'origines dégénératives (à l'inverse de la population étudiée dans EVEREST II) avec dans cette cohorte 59 % des fuites fonctionnelles pour 41 % de fuites dégénératives (contre 27 % et 73 % respectivement dans EVEREST II).

10 - Place du Mitraclip dans les recommandations européennes :

Le Mitraclip est évoqué dans les dernières recommandations européennes de 2012.

Pour les fuites organiques :

La réparation percutanée bord à bord peut être envisagée chez les patients porteurs d'une fuite mitrale primaire (organique) qui répondent aux critères échocardiographiques d'éligibilité et qui sont jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une « heart team », avec une espérance de vie supérieure à 1 an (recommandation classe IIb niveau de preuve C).

Pour les fuites fonctionnelles :

La réparation percutanée par clip mitral peut être envisagée chez les patients symptomatiques porteurs d'une fuite mitrale secondaire sévère malgré un traitement médical optimal (dont la resynchronisation si nécessaire), qui répondent aux critères d'éligibilité échographiques et qui sont jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une « heart team » avec une espérance de vie supérieure à 1 an (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C).

11 - Rationnel :

Comme nous venons de le voir, l'insuffisance mitrale est une valvulopathie qui peut revêtir de multiples aspects mais dont la sévérité et la fréquence constituent un réel problème de santé publique.

Sa prise en charge est complexe : chirurgicale par plastie ou remplacement prothétique dans le cadre des fuites organiques, traitement médical optimal +/- resynchronisation dans le cadre des fuites fonctionnelles, et en cas d'origine ischémique, plastie ou remplacement prothétique si un geste de revascularisation est associé.

Malgré une indication théorique ou recommandée par les guidelines, il reste une frange de patients jugés à haut risque, pour lesquels la prise en charge reste problématique. Il a en effet été montré que l'âge seul du patient pouvait être un motif de récusation pour une prise en charge chirurgicale (33). Ces patients à haut risque, sont ceux qui peuvent bénéficier éventuellement d'une prise en charge percutanée de leur fuite mitrale.

L'objectif du travail était d'évaluer l'expérience nantaise concernant le traitement par voie percutanée de l'insuffisance mitrale par le système mitraclip dans une population sélectionnée, de comparer les résultats par rapport aux autres séries publiées et de définir des perspectives d'applications ultérieures.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique, de type suivi de cohorte, observationnelle.

Chaque patient était son propre témoin.

Tous les patients ayant bénéficié d'une tentative d'implantation de clip mitral au CHU de Nantes entre octobre 2011 et Juin 2013 ont été inclus dans l'étude.

1 - Modalités d'inclusion :

Les patients inclus étaient porteurs d'une fuite mitrale significative (grade \geq à 2/4) symptomatique ou s'accompagnant d'un retentissement sur le plan échocardiographique suivant les recommandations de l'ESC de 2012 sur la prise en charge des valvulopathies mitrales.

Tous ces patients ont fait l'objet d'une discussion multidisciplinaire (cardiologues, chirurgiens cardiovasculaires, anesthésistes) et ont été jugés inéligibles ou à très haut risque pour une chirurgie conventionnelle.

La sélection des patients concernant leur éligibilité pour la procédure Mitraclip a été réalisée en partenariat avec l'équipe scientifique de ABBOTT (relecture des boucles échocardiographiques).

Les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale, par une équipe comportant 2 cardiologues interventionnels et un échocardiographe, tous 3 entraînés à la procédure, un médecin anesthésiste et un « proctor » de la firme ABBOTT.

2 - Critères d'évaluation :

L'évaluation de la procédure se faisait au travers de sa faisabilité, de sa sûreté et de son efficacité.

La faisabilité de la procédure a été évaluée en termes de succès d'implantation de clip mitral.

La sûreté de la procédure a été évaluée via la mortalité intra hospitalière, la nécessité d'une prise en charge chirurgicale pour plastie ou remplacement valvulaire mitral en cours d'hospitalisation, les complications non léthales per procédure (transfusions notamment) et au cours de l'hospitalisation.

L'efficacité était considérée comme atteinte en cas de réduction de la fuite mitrale à un grade \leq 2/4 à la sortie d'hospitalisation et au cours du suivi (6+/-2 mois, 1 an).

Le taux de survie à 6+/-2 mois et 1 an a aussi été étudié.

Les autres paramètres étudiés au cours du suivi comportaient :

- Le statut fonctionnel NYHA

- La survenue d'événements cardiovasculaires (hospitalisations pour insuffisance cardiaque...) ou non cardiovasculaires.
- L'évaluation échocardiographique avec quantification de la fuite mitrale (grade 1 à 4/4), mesure de la FEVG, du débit cardiaque, des DTSVG et DTDVG, de la taille de l'oreillette gauche (diamètre et surface, volume indexé), évaluation des PAPs, gradient moyen mitral.
- Dans certains cas une évaluation échocardiographique à l'effort (échographie d'effort ou échographie VO2 d'effort) a été réalisée. Les paramètres étudiés étaient alors au repos et à l'effort la FEVG, l'évolution de la fuite mitrale, le débit cardiaque, la variation du volume d'éjection systolique, les PAPs.
- Les données biologiques : créatininémie et NT pro BNP (si réalisé)

3 - Analyse statistique :

Toutes les données ont été recueillies de façon anonyme, à partir du dossier médical des patients.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne +/- écart type, ou par leur médiane. La médiane a été retenue lorsque l'écart avec la valeur de moyenne était important, traduisant des valeurs extrêmes.

Les variables quantitatives ont été analysées par test t de Student apparié ou test de Wilcoxon en fonction de leur normalité. Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

La survie a été analysée par méthode de Kaplan Meier

Les logiciels utilisés pour les analyses étaient GraphPad Prism v 5.02 et Microsoft Excel 2007.

RESULTATS

1 - Caractéristiques des patients :

Entre Octobre 2011 et Juin 2013, **20** patients ont bénéficié de l'implantation d'au moins un clip mitral au CHU de Nantes.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2

caractéristiques de la population (n=20)	
Age moyen (années)	67,6 +/- 15,2
Hommes	80%
Femmes	20%
HTA	50%
Diabète	20%
Dyslipidémie	70%
Tabagisme	20%
Insuffisance rénale sévère (Cl<30 mL/min)	20%
AOMI	15%
BPCO	5%
AVC/AIT	5%
Troubles du rythme ventriculaires/supra-ventriculaires	70%
Pacemaker ou défibrillateur implantable	50%
Antécédent de chirurgie cardiaque	30%
Antécédent d'angioplastie coronaire	35%
Coronaropathie	50%
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (12 derniers mois)	70%
Logistic Euroscore (%)	17,3 +/- 13,9
Classe III ou IV NYHA	80%
IM dégénérative	20%
IM fonctionnelle	80%
Béta bloqueur	50%
IEC / ARA II	50%
Diurétique de l'anse	100%
Posologie moyenne (mg)	200 +/- 139
Anti aldostérone	70%
AVK	60%
Amiodarone	30%

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

L'âge moyen était de 67.6 ans +/- 15.2, l'âge médian de 72 ans [28-86] avec une nette prédominance masculine (80%).

Le statut NYHA moyen était de 2.95 +/- 0.76. En moyenne les patients avaient eu 1.45 [0-6] hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque lors des 12 derniers mois.

6 patients (30%) avaient un antécédent de chirurgie cardiaque (5 PAC dont un associé à un remplacement valvulaire aortique mécanique et 1 « Bentall » biologique).

80 % des patients étaient porteurs d'une fuite mitrale fonctionnelle (dont parmi eux 75 % d'IM ischémiques). Le grade moyen de la fuite mitrale était de 3.4 sur 4, avec une FEVG moyenne de 36.4 +/- 14 %.

Parmi les 10 patients porteurs d'un pacemaker ; 66 % étaient équipés d'un système de resynchronisation. 50 % des patients présentaient ou avaient présenté un épisode de fibrillation atriale.

L'Euroscore Logistic moyen était de 17.3 % +/- 13.8.

2 - Déroulement des procédures :

L'implantation d'au moins un clip a pu être réalisée dans tous les cas (1 clip dans 80 % 2 clips dans 20 %).

La durée moyenne de procédure était de 179 +/- 59 minutes (min : 100 min ; max : 303 min) avec nécessité d'un support inotrope pendant ou après le geste dans 65 % des cas (dobutamine et ou noradrénaline).

5 puis 9 et enfin 6 clips ont respectivement été implantés en 2011, 2012, 2013. Les durées de procédure ne variaient pas de manière significative entre ces périodes.

Aucune transfusion n'a été nécessaire en per procédure.

Aucune embolisation de clip per procédure n'a été décrite. La principale complication per procédure rapportée était une brève asystolie concomitante du largage d'un clip, rapidement récupérée après administration d'adrénaline.

Une double anti agrégation plaquettaire (aspirine 75mg, clopidogrel 75 mg) était prescrite pour une durée de 3 mois au total.

En cas de traitement anticoagulant (anti vitamine K) antérieurement prescrit, ce dernier était maintenu en association à un seul anti agrégant pendant 3 mois.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 23.4 j +/- 39, médiane : 11 jours [6-180].

2 - 1 - Données hémodynamiques per procédure (cathétérisme droit) :

Le débit cardiaque évalué par technique de thermodilution lors du cathétérisme droit augmentait significativement de 3.6 à 4.5 L/min ($p=0.013$). On notait une discrète élévation significative de la PAPs de 4 mm Hg ($p = 0.038$).

Evaluation par cathétérisme droit (n=17)	pré opératoire	post opératoire	p
Débit cardiaque (L/min)	3,6 +/- 0,9	4,5 +/- 1	0,013
Index cardiaque (L/min/m ²)	2,1 +/- 0,5	2,8 +/- 0,7	0,005
PAPs (mm Hg)	36 +/- 14	40 +/- 12	0,038
PAPd (mm Hg)	17 +/- 6	18 +/- 5	0,52
PAPm (mm Hg)	24 +/- 9	26 +/- 7	0,22
PAPO (mm Hg)	16 +/- 8	13 +/- 6	0,12

La pression artérielle pulmonaire occluse ne variait pas significativement.

3 - Evolution intra-hospitalière :

3 - 1 - Mortalité

La mortalité hospitalière atteignait 10 % avec 2 décès en cours d'hospitalisation, respectivement à 36 et 46 jours après implantation du clip.

1 patient est décédé d'une défaillance multiviscérale dans les suites d'un choc septique sur infection de liquide d'ascite et d'une hémorragie digestive (méléna) avec déglobulisation et nécessité de transfusion de 4 culots globulaires. Le second est décédé au terme de 3 mois d'hospitalisation pour un choc cardiogénique sur infarctus antérieur vu tardivement. Ce patient avait bénéficié de l'implantation d'un clip après 40 jours d'hospitalisation du fait de la présence d'une IM ischémique sévère et d'une dépendance à la dobutamine et aux diurétiques IV. Les suites avaient été initialement laborieuses mais favorables avec sevrage progressif en amines et extubation. Malheureusement, un lâchage partiel (« single leaflet attachment ») du clip 36 jours après son implantation fut responsable d'une nouvelle décompensation fatale. Ce lâchage partiel fut le seul recensé lors du suivi.

3 - 2 - Autres complications en cours d'hospitalisation :

Un patient a développé une fistule artério-veineuse fémorale secondaire à la voie d'abord (même patient qui décédera de défaillance multiviscérale).

Il n'y a pas eu de nécessité de recours chirurgical.

3 - 3 - Efficacité :

A la sortie d'hospitalisation l'efficacité était de 75% avec 15 patients présentant une IM $\leq 2/4$. La réduction de la fuite était significative passant de 3.3 +/- 0.6 à 1.55 +/- 0.8 ($p=0,001$).

La FEVG diminuait significativement passant de 36.4 à 32.2 % (p=0.04) de même que les PAPs passant de 51.8 à 43.5 mm Hg (p= 0.009). Le gradient moyen mitral augmentait de 1.5 à 2.9 mm Hg (p = 0.0005).

Paramètres échographiques (n=20)	initiaux	à la sortie d'hospitalisation	p	
FEVG (%)	36,4 +/- 14	32,2 +/- 11	0,004	(n=8)
DTDVG (mm)	65,3 +/- 9	64,2 +/- 10	0,04	
DTSVG (mm)	52,5 +/- 12	52,7 +/- 13	0,3	
Qc (L/min)	3,4 +/- 0,8	3,8 +/- 1,5	0,15	
ITV sous aortique (cm)	12,4 +/- 3	12,7 +/- 3	0,97	
diamètre de l'oreillette gauche (mm)	49,7 +/- 8	49,3 +/- 8	0,15	
surface de l'oreillette gauche (cm ²)	28 +/- 7	26 +/- 6	0,098	
volume de l'oreillette gauche (mL/m ²)	64 +/- 25	57 +/- 25	1	
PAPs (mm Hg)	51,8 +/- 15	43,5 +/- 11	0,009	
sévérité de l'IM	3,3 +/- 0,6	1,55 +/- 0,8	0,001	
gradient moyen mitral (mm Hg)	1,5 +/- 0,5	2,9 +/- 1,6	0,0005	

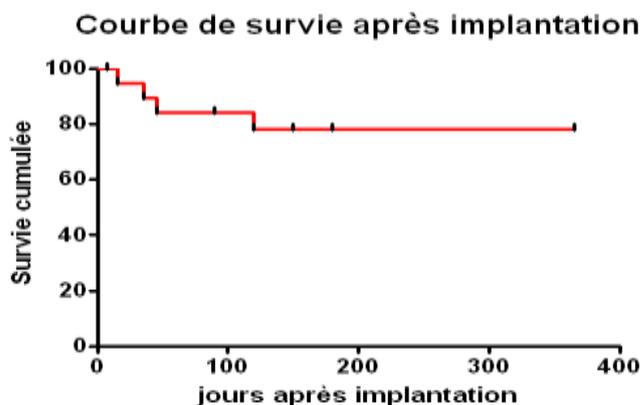
4 - Suivi

4 - 1 - Morbi-mortalité extra hospitalière :

4 - 1 - 1 - Survie

Le taux de survie cumulée à 1 an était de 75 % (courbe de Kaplan Meier)

3 patients sont décédés au cours du suivi. 1 patient a présenté une mort subite à son domicile 5 jours après sa sortie d'hospitalisation. Un autre est décédé d'une péritonite d'origine ischémique consécutive à un bas débit cardiaque à 3 mois de l'implantation du clip. Le dernier décès est survenu à 4 mois post implantation du clip, la cause en est inconnue. Les 2 derniers patients cités étaient tous 2 porteurs d'une fuite mitrale ¾ au dernier contrôle.

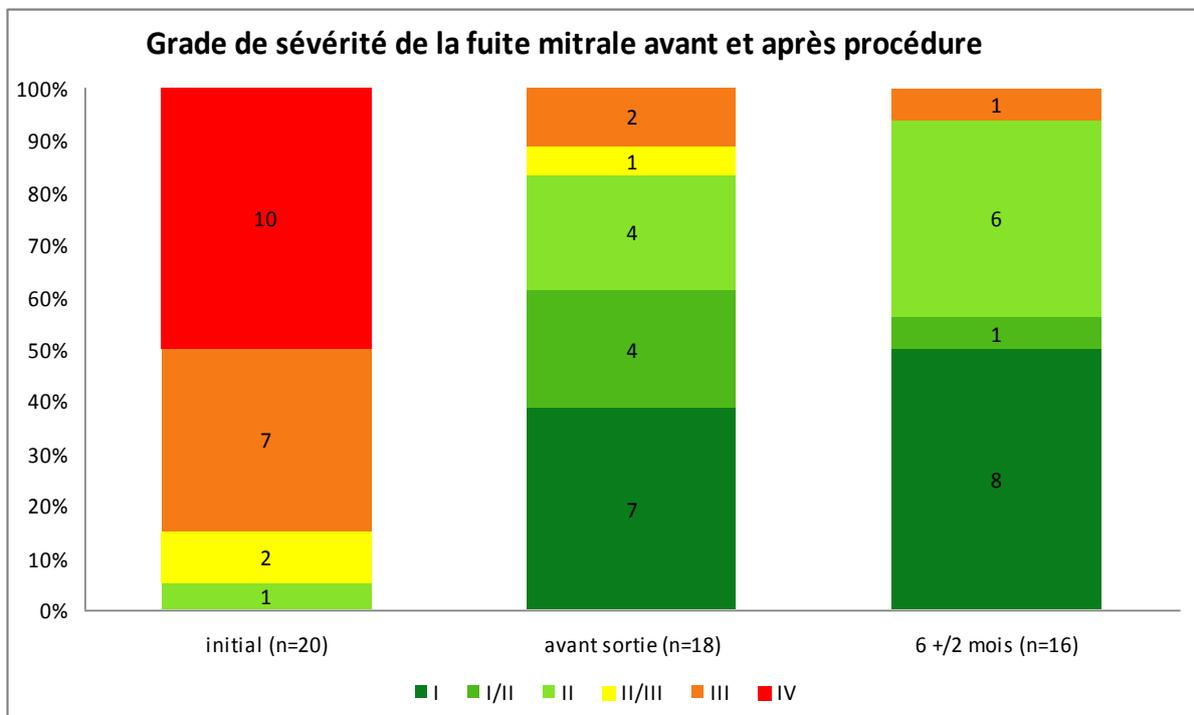


4 - 1 - 2 - Evénements extra hospitaliers :

2 patients ont présenté chacun 2 poussées d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation. Un des patients concerné présentait une fuite résiduelle 3/4. Les autres événements notables étaient une poussée d'insuffisance rénale aiguë concomitante de l'introduction d'un traitement par IEC et une infection de sonde de DAI (*S. aureus*) nécessitant une extraction du matériel (et une implantation de sondes épiscopiques au décours). Enfin, un patient a présenté une hyperthyroïdie à l'amiodarone, réfractaire au traitement médical et nécessitant une thyroïdectomie.

4 - 2 - Efficacité sur la réduction de l'insuffisance mitrale:

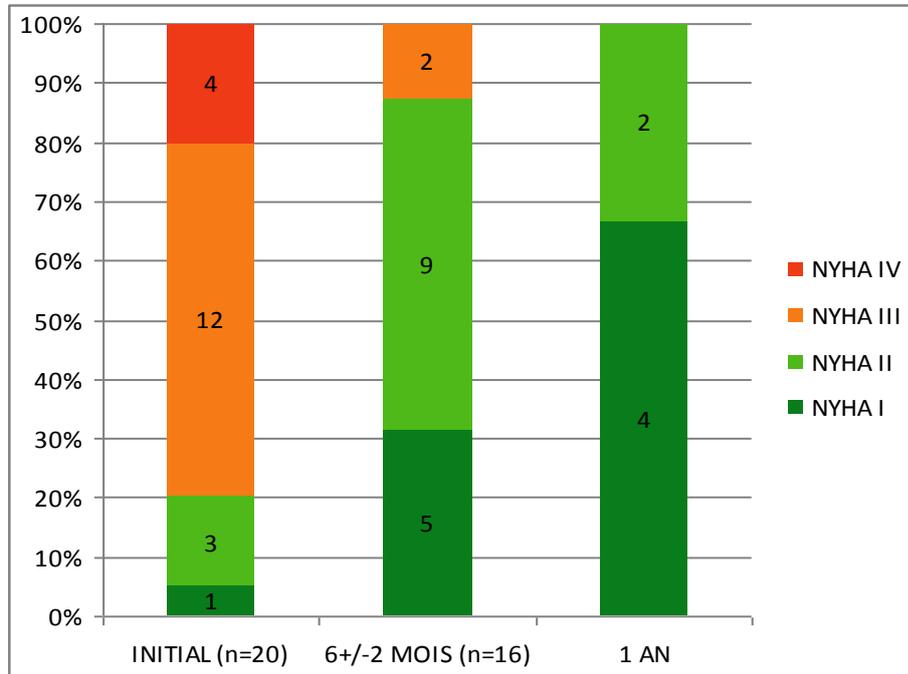
Le taux d'efficacité parmi les survivants (défini par la présence d'une fuite mitrale \leq 2/4) était de 93 % à 6+/- 2 mois.



Evolution du degré de fuite mitrale

4 - 3 - Evolution fonctionnelle:

Sur le plan fonctionnel, l'amélioration était nette avec 87.5 % des survivants en stade I ou II de la NYHA contre 20 % initialement.



Evolution du statut fonctionnel NYHA

4 - 4 - Suivi échocardiographique :

On notait une diminution significative du DTDVG passant de 65 à 63 mm ($p=0.003$), témoin du remodelage avec une ré-ascension de la FEVG jusqu' à son niveau initial, une baisse significative des PAPs jusqu'à 42 mm Hg contre 51 mm Hg initialement ($p=0.02$).

Paramètres échographiques (n=16)	initiaux	6+/-2 mois	p	
FEVG (%)	36,4 +/- 14	37,7 +/- 13	0,3	(n=12)
DTDVG (mm)	65,3 +/- 9	63,1 +/- 11	0,003	
DTSVG (mm)	52,5 +/- 12	53 +/- 14	0,55	
Qc (L/min)	3,4 +/- 0,8	3,5 +/- 0,9	0,42	
ITV sous aortique (cm)	12,4 +/- 3	12,9 +/- 2	0,96	
diamètre de l'oreillette gauche (mm)	49,7 +/- 8	46 +/- 4	0,07	
surface de l'oreillette gauche (cm ²)	28 +/- 7	27 +/- 4	0,72	
volume de l'oreillette gauche (mL/m ²)	64 +/- 25	64 +/- 16	0,42	
PAPs (mm Hg)	51,8 +/- 15	42 +/- 9	0,02	
sévérité de l'IM	3,3 +/- 0,6	1,4 +/- 0,7	0,001	
gradient moyen mitral (mm Hg)	1,5 +/- 0,5	2,2 +/- 1	0,016	

4 - 5 - Suivi biologique :

Données biologiques	initial	6 +/- 2 mois	p	
créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	133 +/- 56	129 +/- 65	0,46	(n=6)
NT pro BNP (pg/mL)	6200 +/- 8800	3200 +/- 4300	0,03	(n=6)

Sur l'évolution du taux de NT pro BNP, on notait une amélioration significative avec un taux passant de 6200 à 3200 pg/mL ($p=0.03$). Concernant la fonction rénale (via le taux de créatininémie), les variations enregistrées (pour seulement 6 patients), n'étaient pas significatives.

5 - Résultats pour les patients porteurs d'IM fonctionnelles et évaluation en échocardiographie d'effort VO2

Dans notre série, 16 patients (80%) étaient porteurs d'une fuite mitrale fonctionnelle. Dans ce sous- groupe, 25 % des patients (4/16) étaient en stade IV de la NYHA à la prise en charge initiale.

La survie à 1 an parmi les patients en stade IV était de 25% contre 83.3 % parmi les « non stade IV » (survie globale à 1 an : 68.7 %).

Le taux d'efficacité (obtention d'une IM $\leq 2/4$) à 6 +/2 mois était de 91% parmi les 12 survivants avec 83% (10/12) des patients en stade I ou II de la NYHA.

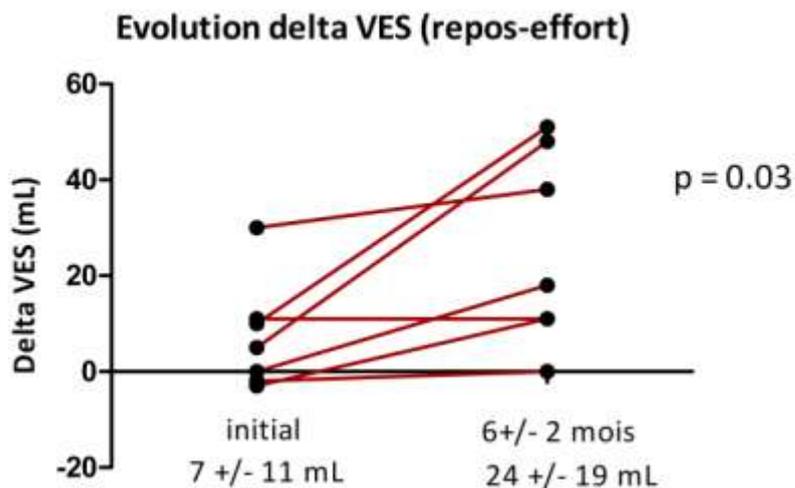
Concernant les données de remodelage en échocardiographie, la seule variation significative dans notre série portait sur la diminution du DTDVG passant de 70 ± 7 à 68 ± 7 mm à 6 mois ($p = 0.027$). On notait des tendances à l'amélioration du diamètre de l'oreillette gauche (passant de 48 à 46mm), des volumes indexés de l'oreillette gauche (passant de 66 à 64 mL/m²) et des PAPs (passant de 49 à 42 mmHg).

	initial (n=16)	6 mois (n=11)	p
FEVG (%)	$32,3 \pm 10$	$32,5 \pm 9$	0,24
DTDVG (mm)	70 ± 7	68 ± 7	0,027
DTSVG (mm)	56 ± 10	59 ± 9	0,34
Diamètre OG (mm)	48 ± 7	46 ± 7	0,23
Surface OG (cm ²)	28 ± 7	28 ± 4	1
Volume OG indexé (mL/m ²)	66 ± 26	64 ± 26	0,25
PAPs (mm Hg)	49 ± 15	42 ± 11	0,13

Données échocardiographique dans le sous groupe des IM fonctionnelles

L'évaluation initiale par échocardiographie d'effort couplée de manière concomitante à une mesure de la VO₂ a concerné 10 patients. La réévaluation à distance (4.2 mois en moyenne) n'a pu être réalisée que chez 7 d'entre eux. L'ensemble des patients concernés étaient porteurs de fuites mitrales fonctionnelles.

La variation du volume d'éjection systolique en pré et post opératoire (repos par rapport à l'effort) augmentait de manière significative ; passant de 7 ± 11 mL à 24 ± 19 mL ($p=0.03$).



Les autres résultats montrent des tendances à l'amélioration notamment sur la charge maximale, le pic de VO₂, le débit cardiaque. Ces variations restent néanmoins des tendances car non significatives sur le plan statistique ($p > 0.05$).

Au même titre, on notait une tendance à la correction de la majoration de la fuite à l'effort après l'intervention percutanée avec un Δ IM passant de 0.5 à 0 ($p=0.053$).

n = 7 Δ (effort - repos)	initial	après implantation	p
Δ VES repos/effort (mL)	7 ± 11	24 ± 19	0,03
Charge maximale (watts)	67 ± 13	81 ± 31	0,09
Pic de VO ₂ (mL/kg/min)	$12 \pm 0,7$	17 ± 5	0,25
Δ IM	$0,5 \pm 0,4$	$0 \pm 0,5$	0,053
Δ FEVG (%)	3 ± 6	6 ± 7	0,5
Δ PAPs (mm Hg)	16 ± 10	22 ± 14	0,25
Δ débit cardiaque (L/min)	$1,9 \pm 1,4$	$2,9 \pm 3,4$	0,6

Evolution des paramètres à l'effort

DISCUSSION :

1 - Rappels des résultats

La récente expérience nantaise dans le traitement par voie percutanée des fuites mitrales par clip après 2 ans d'activité, montre des résultats prometteurs avec un taux de réussite d'implantation de 100 %, un taux de survie des patients de 75 % à 1 an, une efficacité sur la réduction de la fuite avec 93% de patients survivants porteurs d'une fuite $\leq 2/4$ à 6+/- 2 mois et une nette amélioration fonctionnelle avec 87.5 % des patients en stade I ou II de la NYHA.

Les caractéristiques cliniques avec un âge médian de 72 ans, une FEVG moyenne de 36%, la présence d'une coronaropathie associée dans 50%, une insuffisance rénale sévère (clairance $< 30\text{mL/min}$) dans 20% des cas et un Euroscore moyen à 13,7 % , reflètent la fragilité des patients inclus.

2 - Comparaison des résultats aux autres séries publiées

2 - 1 - Population

Il est intéressant de noter que la population étudiée dans notre registre, à l'instar des séries allemandes (German TRAMI) (34) et européennes (registre ACCESS) (35) diffère radicalement de celle étudiée dans EVEREST II.

En effet, dans l'étude EVEREST II, les patients étudiés ne sont pour la moitié que peu symptomatiques, avec une fonction ventriculaire gauche préservée et une grande majorité de patients porteurs d'une fuite mitrale d'origine dégénérative. Dans les autres séries, dont la nôtre, on note une population plus âgée, très symptomatique (plus de 80 % des patients en stade III ou IV de la NYHA) avec une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG moyenne à 36.4 % dans notre série contre 60 % dans EVEREST II ou 54.4 % dans EVEREST high risk) et un rapport complètement inverse entre l'étiologie des fuites (80% de fuites fonctionnelles dans notre série contre 27 % dans EVEREST II). Par ailleurs si nous avons appliqué les critères d'inclusion d'EVEREST II (FE > 25 % et DTSVG ≤ 55 mm pour les patients symptomatiques et FE entre 25 et 60 % et DTSVG entre 40 et 55 mm ou FA ou HTAP pour les patients asymptomatiques) seulement 45% (9/20) de nos patients auraient pu y être inclus.

D'autre part, comme illustré dans le tableau ci-dessous, en termes de population, notre série apparaît comme plus comparable aux registres ACCESS et TRAMI concernant les critères de sévérité, plus marqués notamment avec des FEVG altérées (36% en moyenne dans notre série, 35% de médiane pour le registre ACCESS) et surtout un taux de fuites fonctionnelles nettement prédominant avec respectivement 80% (notre série), 86% (TRAMI), 85 % (ACCESS) contre 59% dans EVEREST II HR.

Ainsi, sur la base des populations étudiées et de la méthodologie employée, les données de notre série doivent être comparées aux registres TRAMI et ACCESS.

	EVEREST II n=184 randomisé contrôlé	EVEREST II HR n = 78 ouvert contrôlé	CHU Nantes n = 20 registre	German TRAMI n = 1064 registre	ACCESS n = 567 registre
Age (années)	67.3±12.8	76,7± 9,8	67 ± 15	75	74 ± 10
Proportion > 75 ans	29,90%	61,50%	45% (9/20)	49%	45,10%
Sexe féminin	38 % (69)	37,2% (29)	20%	38,2% (406)	36%
Statut fonctionnel NYHA III/IV, n (%)	51.1% (94/184)	86%	80%	86,80%	85%
FEVG moyenne (%)	60.0 ± 10.1	54.4 ± 13.7	36,4 ± 14	NC	mediane 35%
FEVG <30%	NC	NC	45% (9/20)	32.9% (294/893)	34%
Euroscore logistic moyen	NC	NC	17,3 ± 13,8	21,40%	23.0 ±18.3
euroscore > 20 %	NC	NC	25%	50%	44,60%
STS moyen	5 ± 4	14,2 ± 8,2	NC	9,2	NC
Etiologie de la fuite mitrale					
Fonctionnelle	27 % (49)	59.0% (46/78)	80%	71%	77.1% (393/510)
Dégénérative	73% (135)	41.0% (32/78)	20%	29%	22.9% (117/510)
sévérité de la fuite : grade 3+/4+	95,7% (176)	100%	85% (17/20)	94,8% (sévéres)	98%
Comorbidités, n (%)					
Coronaropathie	47 % (86/183)	84.2% (64/76)	50%	60,3% (610/1013)	63%
Fibrillation atriale	34% (59/175)	61.6% (45/73)	50%	41,1 % (418/1016)	68%
Diabète	8% (14/184)	41.0% (32/78)	20%	30,5% (307/1008)	29,60%
HTA	72,30%	89,70%	50%	NC	76,10%
BPCO	15% (27/183)	34.7% (27/78)	5%	20,2% (204/1010)	19%
insuffisance rénale chronique (modérée à sévère)	3% (6)	23.1% (18/78)	20% (sévère)	52,8% (527/998)	42%
Antécédent de chirurgie cardiaque	23%	58%	30%	42%	37%
Antécédent de pontages aorto coronaire	21% (38/184)	55.1% (43/78)	25%	28% (284/1015)	28,90%
Antécédent d'angioplastie coronaire	24%	38,50%	35%	NC	38,20%
présence d'un pacemaker	4,40%	35,10%	50%	NC	12,70%
présence d'un pacemaker resynchronisateur (CRT)	NC	NC	33%	NC	10,70%
Antécédent d'AVC et/ou d'AIT	8%	21%	5%	9%	13%

Caractéristiques des patients selon les registres publiés

2 - 2 - Faisabilité

Le taux de succès des procédures était de 100 % dans notre série. Il témoigne d'une bonne sélection des patients en amont. Ils sont en accord avec les résultats des autres séries (> à 95 %) pour ACCESS, le German TRAMI et EVEREST HR.

2 - 3 - Sûreté

Nous rapportons dans notre série 1 seul (5%) détachement partiel de clip (single leaflet attachment ou SLA). Ce taux est comparable à celui rapporté dans le registre européen ACCESS où cette complication a été décrite dans 4,8 % des cas (27/567). Concernant ACCESS un seul SLA est survenu après 6 mois ; pour 11 patients concernés (sur 27) il n'y a pas eu nécessité de reprise ; les autres patients ayant nécessité une reprise chirurgicale ou une nouvelle intervention pour ajout d'un clip.

Dans un travail rétrospectif portant sur 87 patients traités par clip mitral, l'étude de Braun et al. laisse suggérer qu'un contrôle per procédure par ETO 3D multiplan de la préhension des 2 feuillets réduirait le risque de survenue de SLA. Leur taux atteignant 19 % en l'absence de contrôle 3D contre 5%. (36)

Aucune embolisation n'a été rapportée dans cette série. Par ailleurs, dans notre pratique, nous n'avons relevé aucune complication majeure en per opératoire, ce qui semble aussi le cas dans les registres ACCESS et German TRAMI où aucun décès per procédure n'a été rapporté.

2 - 4 - Efficacité

Le taux d'efficacité (défini par la présence d'une IM $\leq 2/4$) était de 93 % à 6 mois .

Ce critère d'efficacité est le même retenu dans le registre ACCESS et le German TRAMI.

Ce choix de critère d'efficacité apparaît comme justifié, car l'importance de la réduction de la fuite mitrale en post procédure sur l'efficacité clinique ultérieure a été démontrée par le registre suisse portant sur leurs 100 premiers patients traités par clip mitral. En effet, l'obtention d'une IM $\leq 2/4$ en fin de procédure ou en sortie d'hospitalisation était le facteur prédictif le plus puissant de survie au long cours avec près de 40% de décès à 6 mois pour les patients avec une fuite résiduelle post opératoire $> 2/4$. (37)

	EVEREST II n=184	EVEREST II HR n = 78	CHU Nantes n = 20	German TRAMI n = 1064	ACCESS n = 567
Taux de succès d'implantation	100%	96%	100%	95,20%	99,60%
survie à 1 an	94%	75,60%	75%	NC	81,80%
efficacité (IM $\leq 2/4$) à 1 an	79%	77,80%	93% (6mois)	NC	79,80%
NYHA I / II à 1 an	98%	74,10%	87.5% (6 mois)	NC	74,10%

Tableau comparatif des résultats du clip mitral selon les séries

2 - 5 - Survie

Notre taux de survie à 1 an (75 %) apparaît proche de celui des autres séries notamment ACCESS (81.8%) et EVEREST HR (75.6%).

La série EVEREST II rapporte des résultats meilleurs en termes de survie à 1 an (94%) mais avec une population comme nous l'avons vu non comparable à celle des registres ACCESS et German TRAMI. Le sous groupe de patients à haut risque (EVEREST II HR) montre des résultats plus en accord avec les autres séries européennes, et ce malgré une population certes à « haut risque » (définie par un score STS > 12) mais avec des fonctions ventriculaires gauches presque préservées (FEVG moyenne 54.4%) et une proportion de fuites fonctionnelles (59%) encore inférieure à celle des autres séries européennes.

2 - 6 - Bénéfice fonctionnel

Avec 87.5 % des patients survivants en stade I ou II de la NYHA, l'amélioration fonctionnelle à 6 mois est conséquente, avec un bon résultat comparativement au registre ACCESS (74.1%, mais à 1 an).

2 - 7 - Hémodynamique

L'évaluation hémodynamique per procédure a montré dans notre série une augmentation significative des débits et des index cardiaques (augmentation respectivement de 0.9 L/min et de 0.7 L/min/m²) superposable à celle rapportée dans le registre ACCESS (augmentation des débits de 0.7 L/min). On notait dans chaque cas une diminution de la pression artérielle pulmonaire occluse de l'ordre de 3 mm Hg (mais tendance non significative pour notre série). La seule différence notable portant sur une augmentation significative des PAPS (passant de 36 à 40 mm Hg) dans notre série alors qu'elles restaient stables dans ACCESS.

2 - 8 - Remodelage

Concernant les données échocardiographiques de remodelage à 6 mois, dans notre pratique, nous notions seulement une diminution significative du DTDVG (passant de 65.3 à 64.2 mm) et des PAPS (de 51 à 42 mm Hg). Concernant les autres paramètres nous n'avons pas enregistré de variation significative, mais notre faible effectif pourrait être en cause.

Ces données de remodelage n'ont pas fait l'objet d'une étude dans les autres registres TRAMI et ACCESS. EVEREST II HR, étude prospective et contrôlée, rapporte de son côté une diminution significative des volumes télé systoliques et télé diastoliques du ventricule gauche à 6 et 12 mois (passant de 166 à 141 puis 140 mL pour le volume télé diastolique contre 80 puis 74 et 72 mL pour le volume télé systolique).

Concernant la FEVG nous ne notions pas d'amélioration significative après l'intervention (36,4 % en moyenne en pré opératoire contre 37,7% à 6 mois p = 0.3). L'étude de Neuss et al. (38), portant sur 157 patients, rapporte une augmentation significative de la FEVG passant de 40% (initialement) à 44% à 6 et 12 mois.

3 - Sous-groupe des fuites mitrales fonctionnelles

Dans notre série, 16 patients (80%) étaient porteurs d'une fuite mitrale fonctionnelle.

En comparant nos résultats à ceux de la série de Franzen et al. (39) portant sur 50 patients en stade III ou IV de la NYHA et porteurs d'une fuite mitrale fonctionnelle on retrouve que :

- l'efficacité sur la correction de la fuite ($\leq 2/4$) à 6 mois était comparable avec un taux de 91 % parmi les 12 survivants contre 87% dans la série de Franzen.
- Sur le plan fonctionnel, 83% des patients étaient en stade I ou II de la NYHA à 6 mois contre 72% dans la série de Franzen.
- Le taux de survie globale à 6 mois étaient de 68.7% dans notre série contre 81.2% dans celle de Franzen.
- La proportion de patients initialement en stade IV de la NYHA représentait 25 % dans notre série contre 46 % dans celle de Franzen. Les taux de mortalité à 6 mois chez les

patients stade IV de la NYHA atteignaient 75 % (3 patients sur 4 décédés) dans notre série contre 35.8% dans la série allemande. Pour les patients « non en stade IV » les taux de survie atteignaient respectivement 83.3% et 96%.

Ces résultats péjoratifs, concernant notre série, traduisent la sévérité des patients traités, peut être à un stade déjà « dépassé » car 50 % des patients en stade IV sont décédés en cours d'hospitalisation. On peut aussi soulever la difficulté à identifier les patients selon leur statut fonctionnel avec la classification de la NYHA ayant possiblement conduit à une sous estimation du statut de certains.

Sur le plan du remodelage en échocardiographie, on rappelle que la seule variation significative dans notre série portait sur le DTDVG passant de 70 ± 7 à 68 ± 7 mm à 6 mois ($p=0.027$).

Dans l'étude de Franzen, la diminution du DTDVG était du même ordre à 6 mois (-2mm) mais curieusement, c'est le seul paramètre pour lequel la variation n'était pas significative ($p=0.052$) alors que l'auteur rapportait une amélioration statistiquement significative sur presque l'ensemble des autres paramètres comprenant : la FEVG ($\Delta : +5 \%$), le diamètre de l'oreillette gauche ($\Delta : -6$ mm) et les volumes télé diastoliques et systoliques du VG (Δ de -15 et -24 mL).

L'amplitude du remodelage des cavités cardiaques a d'ailleurs été corrélée au degré de réduction de la fuite mitrale par l'équipe de Grayburn et al. (40). En effet il semble exister, qu'elle que soit la nature de la fuite (fonctionnelle ou organique), une relation linéaire entre l'amélioration des paramètres de remodelage (notamment le volume télé diastolique du VG, le volume de l'oreillette gauche) et le degré de réduction de la fuite, notamment en cas d'obtention de fuite $\leq 1/4$ et $\leq 2/4$, pour lesquels les résultats sont les meilleurs. A titre d'exemple, avec l'obtention d'une fuite résiduelle $\leq 1/4$, $\leq 2/4$ ou de grade $3/4$, on notait des réductions des volumes télé diastoliques du VG à 1 an respectivement de 28, 14 ou 9 mL et pour les volumes de l'oreillette gauche : -13, -6 mL et +1 mL.

Concernant l'évaluation à l'effort des fuites fonctionnelles, on assiste dans notre série à une amélioration de la variation du volume d'éjection repos/effort après l'implantation et une tendance à la correction de la majoration de la fuite à l'effort. Or on sait que Lancellotti a mis en évidence en 2003 l'intérêt pronostique du caractère dynamique des insuffisances mitrales fonctionnelles. En effet, en évaluant une population porteuse d'insuffisance mitrale fonctionnelle d'origine ischémique, il a démontré qu'une majoration de la SOR de 0.13 cm^2 s'accompagnait d'une augmentation du risque de morbi-mortalité, de même que la présence au repos d'une SOR $> 20 \text{ cm}^2$ (17).

Le suivi des patients à l'effort pourrait être intéressant pour vérifier si la correction du caractère dynamique (i.e. majoration de la fuite à l'effort), s'accompagne d'une amélioration du pronostic.

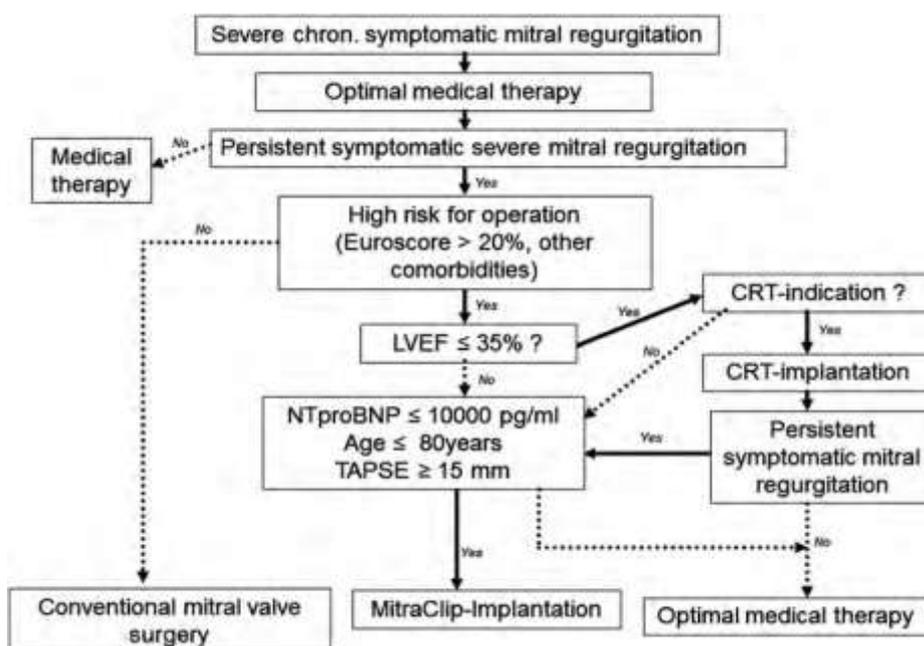
4 - Problématique de la sélection des patients

L'utilisation actuelle du dispositif Mitraclip, dans la « vraie vie », comme en attestent les registres précédemment présentés et notre série, est en majorité réservée aux patients porteurs de fuites fonctionnelles. Ces patients, comme nous l'avons vu, ont un pronostic défavorable et leur prise en charge est complexe, notamment avec la correction chirurgicale de la fuite qui n'est pas sans risque et dont les bénéfices en termes de pronostic ne sont pas clairement établis, en dehors d'un geste de revascularisation associé.

La sélection des patients peut s'avérer difficile, notamment chez les patients en stade IV de la NYHA où le pronostic avec ou sans procédure apparaît très défavorable. Comme nous l'avons vu dans l'analyse du sous groupe de patients porteurs d'IM fonctionnelles, 75% des patients en stade IV initial sont décédés au cours du suivi et représentaient 60% de l'ensemble des patients décédés. Avec une mortalité atteignant les 45% à 1 an dans la série de Franzen, on peut se poser la question de la légitimité et du bénéfice rendu d'une intervention chez ces patients en stade IV qui ne devraient donc pas être considérés pour cette thérapeutique.

Cependant on connaît la difficulté et la subjectivité de l'évaluation fonctionnelle et d'autres facteurs prédictifs de réponse doivent être pris en compte.

Une équipe allemande vient de publier un algorithme décisionnel pour la sélection des patients les « meilleurs répondeurs » au mitraclip. (38). Après analyse multivariée sur une série de 157 patients (73 % d'IM fonctionnelles), les facteurs prédictifs de mortalité, échecs d'implantation, reprise chirurgicale ou assistance ventriculaire étaient : l'âge > 80 ans, un taux de NT pro BNP > 10 000 pg/mL et un TAPSE < 15 mm.



Algorithme de sélection des patients, d'après Neuss et al.

La série suisse de Sürder (37), portant sur 100 patients traités par Mitraclip a aussi identifié quelques facteurs prédictifs d'efficacité tels que : le bon résultat immédiat de la procédure (obtention d'une IM < 2/4) et la sévérité de la fuite à la sortie de l'hospitalisation. A contrario, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés étaient : un antécédent d'insuffisance cardiaque avant l'implantation, un antécédent de pontages aorto-coronariens en cas d'IM fonctionnelle.

5 - Place du Mitraclip en France, perspectives et études à venir

La France a pris du retard par rapport aux autres pays d'Europe notamment l'Allemagne (où le dispositif fait l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie pour les patients récusés ou à haut risque chirurgical), l'Italie, la Suisse et les pays scandinaves dont l'expérience et les registres sont plus fournis. A titre d'exemple entre décembre 2010 et Septembre 2012, 62 patients ont bénéficié en France de l'implantation d'un mitraclip contre 486 patients allemands entre janvier 2009 et Août 2011 (le registre allemand « TRAMI » comptait 1064 patients en mars 2013 (41)).

Ce retard s'explique, entre autre, par l'absence de prise en charge de cette procédure, dont le financement revient en totalité aux centres implanteurs, les demandes de STIC et de PHRC ayant été jusqu'à peu rejetées.

Le PHRC « MITRA FR », sous la direction du Pr OBADIA (investigateur coordonateur) est une étude française en cours, visant à comparer l'efficacité du traitement par mitraclip contre un traitement médical optimal chez des patients porteurs de fuites mitrales fonctionnelles sévères. Les bénéfices attendus (et étudiés) sont une amélioration fonctionnelle (statut NYHA) mais aussi échocardiographique (remodelage ventriculaire et atrial) et une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité.

En effet, ce sont bien les patients porteurs d'IM fonctionnelles (ischémiques ou non), à haut risque chirurgical, sous traitement médical optimal (dont resynchronisation), qui pourraient être les « patients types » pouvant tirer le meilleur bénéfice d'une correction percutanée de leur fuite.

Toujours dans l'insuffisance mitrale fonctionnelle, deux autres études sont en projet : l'étude américaine COAPT (Clinical Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for High Surgical Risk US) et l'étude européenne RESHAPE. Ces 2 études randomisées (mitraclip + traitement médical optimal versus traitement médical optimal seul) étudieront l'efficacité du mitraclip chez les patients à haut risque chirurgical porteurs d'une IM fonctionnelle.

6 - Limites de l'étude

La principale limite de ce travail réside dans le faible nombre de patients inclus. Ce faible nombre est lié à la fois au caractère monocentrique de l'étude mais aussi à la toute récente utilisation en France de ce dispositif.

Biais de mesure :

Les mesures échocardiographiques ont pu faire l'objet d'un biais de mesure du fait de difficultés parfois rencontrées (patients peu voire anéchogènes), des variations inter opérateurs inhérentes à ce type d'évaluation.

CONCLUSION

Nos deux premières années d'expérience, au CHU de Nantes, dans le traitement percutané de l'insuffisance mitrale par plastie bord à bord montrent des résultats en accord avec ceux des autres séries publiées.

L'utilisation du dispositif mitraclip à travers le monde, avec plus de 8000 patients implantés a fait la preuve de son efficacité tant sur la réduction de la fuite que sur le bénéfice fonctionnel et le remodelage des cavités cardiaques. Cependant la réduction en termes de mortalité n'a pas été démontrée.

Cette technique apparaît comme une option thérapeutique intéressante chez les patients jugés à haut risque chirurgical, notamment ceux porteurs de fuites fonctionnelles, pour lesquels elle reste la plus employée actuellement.

Néanmoins nous avons vu les limites de cette technique notamment chez les patients en stade IV de la NYHA. Les enjeux prochains vont être d'identifier d'autres facteurs prédictifs de réponse afin de sélectionner au mieux en amont les patients éligibles à cette procédure.

Les études prospectives randomisées versus traitement médical en cours dans l'indication des insuffisances mitrales fonctionnelles devraient apporter des réponses en termes d'efficacité sur la morbi-mortalité et sur une optimisation des critères de sélection des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* juill 2003;24(13):1231-1243.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 16 sept 2006;368(9540):1005-1011.
3. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 3 mars 2005;352(9):875-883.
4. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med.* 7 nov 1996;335(19):1417-1423.
5. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* janv 1987;62(1):22-34.
6. Wei JY, Hutchins GM, Bulkley BH. Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: a potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* févr 1979;90(2):149-152.
7. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 18 avr 2009;373(9672):1382-1394.
8. Avierinos J-F, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri R, Barbieri A, Michelena HI, et al. Impact of ageing on presentation and outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicentre international study. *Eur Heart J.* 12 juill 2013;
9. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation.* août 1994;90(2):830-837.
10. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 10 sept 2002;106(11):1355-1361.
11. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J.* mars 2011;32(6):751-759.
12. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* sept 2011;4(5):473-481.
13. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, Detaint D, Topilsky Y, Mahoney DW, et al. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 10 août 2010;56(7):570-578.

14. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 17 nov 2009;54(21):1961-1968.
15. Le Tourneau T, Deswarte G, Lamblin N, Foucher-Hossein C, Fayad G, Richardson M, et al. Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation.* 16 avr 2013;127(15):1597-1608.
16. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* janv 1987;62(1):22-34.
17. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint A-C, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 7 oct 2003;108(14):1713-1717.
18. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlihot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation.* 9 avr 2013;127(14):1485-1492.
19. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1 févr 2005;45(3):381-387.
20. Iung B. Management of ischaemic mitral regurgitation. *Heart Br Card Soc.* avr 2003;89(4):459-464.
21. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, et al. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2011;142(3):569-574, 574.e1.
22. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* mars 2011;39(3):295-303.
23. Mihaljevic T, Lam B-K, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 5 juin 2007;49(22):2191-2201.
24. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* août 2009;138(2):278-285.
25. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation.* 29 mai 2012;125(21):2639-2648.
26. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* oct 2012;33(19):2451-2496.
27. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation.* 23 août 2011;124(8):912-919.

28. Lapenna E, Torracca L, De Bonis M, La Canna G, Crescenzi G, Alfieri O. Minimally Invasive Mitral Valve Repair in the Context of Barlow's Disease. *Ann Thorac Surg.* mai 2005;79(5):1496-1499.
29. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2001;122(4):674-681.
30. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* mars 1998;13(3):240-245; discussion 245-246.
31. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 14 avr 2011;364(15):1395-1406.
32. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol.* 10 janv 2012;59(2):130-139.
33. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D taint D, Vanoverschelde J-L, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J.* juin 2007;28(11):1358-1365.
34. Schillinger W, H nlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20 mai 2013;9(1):84-90.
35. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Sch fer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and One Year Results From the ACCESS-EU, a Prospective, Multicenter, Non-Randomized Post-Approval Study of the MitraClip® Therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 6 juin 2013;
36. Braun D, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, Sonne C, et al. Three-dimensional transoesophageal echocardiography for the assessment of clip attachment to the leaflets in percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 22 avr 2013;8(12):1379-1387.
37. S rder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, et al. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart Br Card Soc.* juill 2013;99(14):1034-1040.
38. Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, H lschermann F, Meyh fer J, et al. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* juill 2013;15(7):786-795.
39. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schl ter M, Schillinger W, Butter C, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* mai 2011;13(5):569-576.
40. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, et al. The Relationship between the Magnitude of Reduction in Mitral Regurgitation Severity and Left Ventricular and Left Atrial Reverse Remodeling after MitraClip(R) Therapy. *Circulation.* 6 sept 2013;
41. Schillinger W, Senges J. [Transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry : The German mitral valve registry.]. *Herz.* 26 juin 2013;

NOM : MOTTIN

PRENOM : BENOIT

Titre de Thèse :

TRAITEMENT PERCUTANE DE L'INSUFFISANCE MITRALE PAR PLASTIE BORD A BORD. EVALUATION DES DEUX PREMIERES ANNEES DE PRATIQUE AU CHU DE NANTES

RESUME

- Introduction : le traitement percutané de l'insuffisance mitrale par technique bord à bord est une technique en développement, notamment pour les patients jugés à haut risque chirurgical.

- Matériel et méthodes : étude de cohorte monocentrique évaluant la sûreté et l'efficacité de cette technique.

- Resultats : 20 patients ont bénéficié d'un traitement percutané par plastie bord à bord d'une IM sévère lors de nos 2 premières années d'expérience. 80% des patients étaient porteurs d'une fuite fonctionnelle, l'âge médian était de 72 ans, la FEVG moyenne était de 36%. Le taux de succès de procédure était de 100 % avec une efficacité de 93% à 6 mois avec 87,5% des patients en stade I ou II de la NYHA. La survie à 1 an était de 75%.

- Conclusion : Les résultats de notre étude monocentrique sont comparables à ceux des autres séries.

MOTS-CLES

Réparation bord à bord – Mitraclip – insuffisance mitrale – traitement percutané