



UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

# **Caractéristiques et devenir des patients adressés pour la prise en charge percutanée d'une insuffisance mitrale au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021  
à 18 heures au pôle formation

**Par Erwan BLANQUART**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur André VINCENNELLI

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>AAP</b>	<i>Antiaggregant Plaquettaire</i>
<b>AC</b>	<i>Anticoagulant</i>
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>AL</b>	<i>Antérolatéral</i>
<b>AM</b>	<i>Anneau Mitral</i>
<b>AOD</b>	<i>Anticoagulants Oraux Directs</i>
<b>ARA 2</b>	<i>Antagoniste Récepteur Angiotensine 2</i>
<b>ARM</b>	<i>Antagoniste aux Récepteurs aux Minéralocorticoïdes</i>
<b>AVK</b>	<i>Antivitamine K</i>
<b>BB</b>	<i>Bétabloquant</i>
<b>CCVG</b>	<i>Chambre de Chasse du Ventricule Gauche</i>
<b>CHU</b>	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
<b>DTDVG</b>	<i>Diamètre Télédiastolique du Ventricule Gauche</i>
<b>DTSVG</b>	<i>Diamètre Télésystolique du Ventricule Gauche</i>
<b>EE</b>	<i>Epreuve d'Effort</i>
<b>EFCV</b>	<i>Exploration Fonctionnelle Cardiovasculaire</i>
<b>EFX</b>	<i>Epreuve d'Effort Cardio Respiratoire</i>
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>ETO</b>	<i>Echographie Trans Oesophagienne</i>
<b>ETT</b>	<i>Echographie Trans Thoracique</i>
<b>EUROSCORE</b>	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
<b>FA</b>	<i>Fibrillation Atriale</i>
<b>FC</b>	<i>Fréquence Cardiaque</i>
<b>FEVG</b>	<i>Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche</i>
<b>FR</b>	<i>Fraction de Régurgitation</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>HTA</b>	<i>Hypertension Artérielle</i>
<b>IDM</b>	<i>Infarctus Du Myocarde</i>
<b>IEC</b>	<i>Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion</i>
<b>IM</b>	<i>Insuffisance Mitrale</i>
<b>IMC</b>	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
<b>ITV</b>	<i>Intégrale Temps Vitesse</i>
<b>MACE</b>	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>
<b>MET</b>	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
<b>NYHA</b>	<i>Ney York Heart Association</i>
<b>OD</b>	<i>Oreillette Droite</i>
<b>OG</b>	<i>Oreillette Gauche</i>
<b>PAPs</b>	<i>Pression Artérielle Pulmonaire systolique</i>
<b>PAS</b>	<i>Pression Artérielle Systolique</i>
<b>PHRC</b>	<i>Programme Hospitalier de Recherche Clinique</i>
<b>PISA</b>	<i>Proximal Isovelocity Surface Area</i>
<b>PM</b>	<i>Postéro Médian</i>
<b>PSGA</b>	<i>Parasternale Grand Axe</i>
<b>Qc</b>	<i>Débit Cardiaque</i>
<b>RAo</b>	<i>Rétrécissement Aortique</i>

<b>RVM</b>	<i>Remplacement Valvulaire Mitral</i>
<b>SLG</b>	<i>Strain Longitudinal Global</i>
<b>SOR</b>	<i>Surface de Orifice Regurgitant</i>
<b>STS</b>	<i>Society of Thoracic Surgeon</i>
<b>TAPSE</b>	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Motion</i>
<b>TAVI</b>	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>
<b>TMVR</b>	<i>Transcatheter Mitral Valve Replacement</i>
<b>VAo</b>	<i>Valve Aortique</i>
<b>VC</b>	<i>Vena Contracta</i>
<b>VCI</b>	<i>Veine Cave Inférieure</i>
<b>VD</b>	<i>Ventricule Droit</i>
<b>VES</b>	<i>Volume d'Ejection Systolique</i>
<b>VG</b>	<i>Ventricule Gauche</i>
<b>VM</b>	<i>Valve Mitrale</i>
<b>VO2</b>	<i>Consommation d'Oxygène</i>
<b>VOG</b>	<i>Volume de l'Oreillette Gauche</i>
<b>VR</b>	<i>Volume Régurgité</i>
<b>VTDVG</b>	<i>Volume Télédiastolique du Ventricule Gauche</i>
<b>VTSVG</b>	<i>Volume Télésystolique du Ventricule Gauche</i>

# Sommaire

Avertissement .....	2
Remerciements.....	3
Sommaire .....	5
Introduction .....	8
1 Introduction générale.....	8
2 Anatomie et physiologie de la valve mitrale .....	9
3 L'insuffisance mitrale.....	11
3.1 L'insuffisance mitrale primaire .....	12
3.2 L'insuffisance mitrale secondaire.....	12
3.3 Quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale .....	13
4 Prise en charge de l'insuffisance mitrale .....	14
4.1 Prise en charge de l'IM primaire .....	14
4.2 Les indications opératoires de l'IM primaire .....	15
4.3 Prise en charge de l'IM secondaire .....	16
5 Place de la prise en charge percutanée de l'insuffisance mitrale.....	18
5.1 Le MitraClip.....	18
5.1.1 Principe .....	18
5.1.2 La faisabilité.....	19
5.1.3 Dans le cadre de l'IM primaire .....	20
5.1.4 Dans le cadre de l'IM secondaire.....	21
5.2 Le remplacement valvulaire mitral par voie percutanée .....	23
5.3 Nouvelles perspectives .....	25
6 Objectifs de l'étude .....	27
Matériel et méthodes .....	29
1 Design de l'étude.....	29
2 Patients et données.....	29
3 Suivi des patients .....	31
4 Analyse de données.....	31
5 Analyse statistique.....	31
5.1 Analyses univariées .....	31
5.2 Analyses bivariées .....	32
5.3 Significativité.....	32

Résultats .....	33
1 Description des patients .....	33
1.1 Données cliniques .....	33
1.2 Données échographiques .....	34
2 Flow Chart.....	36
3 Comparaison des groupes traitement médical et interventionnel.....	37
3.1 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traitement médical et interventionnel.....	37
3.2 Analyses de survie des patients des groupes traitement médical et interventionnel.....	40
4 Comparaison des groupes traités par un MitraClip et TMVR .....	41
4.1 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traités par MitraClip et TMVR.....	41
4.2 Analyses de survie des patients des groupes traités par MitraClip et TMVR)	44
5 Analyse de survie comparant les groupes IM primitive et IM fonctionnelle.....	45
Discussion .....	47
1 Principaux résultats .....	47
2 Analyse des sous-groupes.....	47
2.1 Au niveau de notre population TMVR.....	47
2.1.1 Comparabilité du groupe TMVR avec les études de faisabilité .....	47
2.1.2 Screening TMVR .....	49
2.2 Au niveau de notre population mitraclip .....	50
2.3 IM fonctionnelle .....	51
2.3.1 Les différents types d'IM fonctionnelles.....	51
2.3.2 Comparaison des groupes IM organique et fonctionnelle.....	53
3 Le caractère à hauts risques chirurgicaux de nos patients.....	54
4 Les limites.....	55
4.1 Manque de puissance .....	55
4.2 Population.....	55
4.3 Analyse des courbes de survie.....	56
4.4 Les données échographiques post-interventionnelles.....	57
5 Perspectives .....	57
Conclusion.....	59
Liste des figures.....	60
Liste des tables.....	61

Références.....62

# Introduction

## 1 Introduction générale

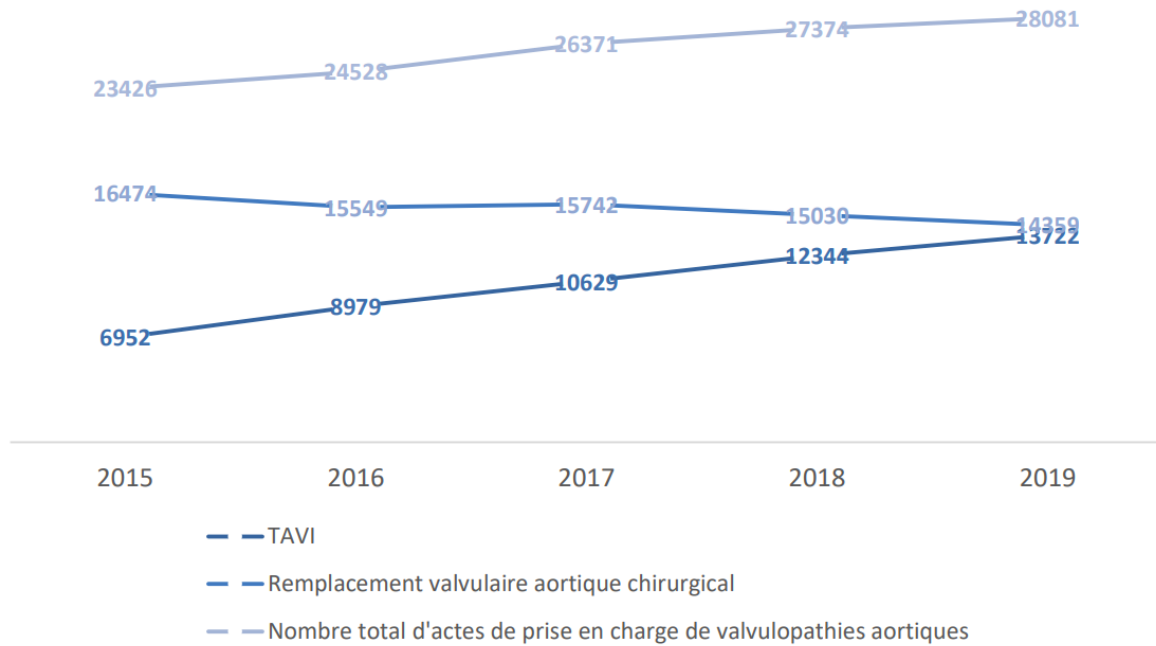
Le traitement des valvulopathies aortiques par voie percutanée, et notamment le RAO a révolutionné leur prise en charge. La réalisation du premier remplacement valvulaire aortique par voie percutanée veineuse fémorale transseptale fut accomplie par le Professeur Alain CRIBIER en 2002 au Centre Hospitalo Universitaire de Rouen.[1]

Cette technique initialement réservée à des patients inopérables a connu rapidement une augmentation de ces indications. Initialement chez les patients à hauts risques chirurgicaux, l'étude PARTNER 1 a montré une supériorité vis-à-vis du traitement médical, puis une non infériorité vis-à-vis de la chirurgie.[2,3]

Et récemment, notamment grâce à l'amélioration des dispositifs, dans une population à bas risque chirurgical, les études EVOLUT LOW RISK et PARTNER 3 ont montré une non infériorité vis-à-vis du traitement conventionnel (et même sa supériorité dans l'étude PARTNER 3.) [4,5]

En France, en 2019, le nombre d'implantation de TAVI est presque équivalent au nombre d'implantation de valve aortique par voie chirurgicale. (Figure 1 Évolution de l'activité chirurgicale et transcathéter de l'implantation de prothèses aortiques en France) On remarque de plus en plus d'arguments en faveur de la durabilité du TAVI vis-à-vis des bioprothèses aortiques. [6]





*Figure 1 Évolution de l'activité chirurgicale et transcathéter de l'implantation de prothèses aortiques en France*

Dans l'enquête Euro HEART sur les pathologies valvulaires réalisées en 2001 dans 92 centres de 25 pays européens sur 396 patients atteints d'une insuffisance mitrale sévère isolée symptomatique seulement 51% des patients étaient opérés. Les comorbidités, l'âge, et la réduction de la FEVG étaient les principales caractéristiques amenant à la non réalisation de l'intervention.[7] Ce qui souligne l'intérêt d'une approche moins invasive de réparation, remplacement de la valve mitrale.

## 2 Anatomie et physiologie de la valve mitrale

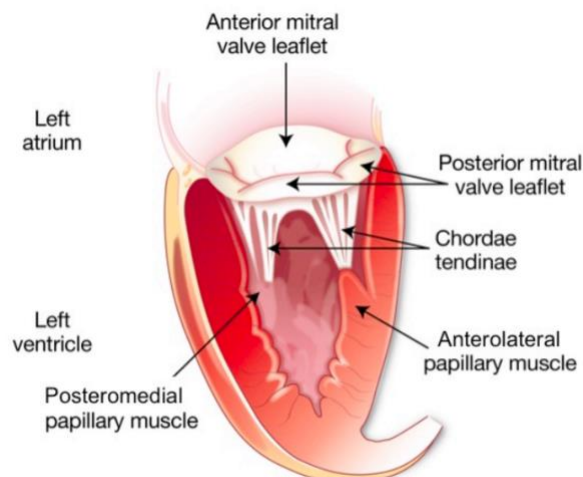
La valve mitrale est une structure anatomique qui assure la continence entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche lors de la systole ventriculaire. Elle comprend : deux feuillets une valve antérieure et une valve postérieure, divisées chacune en trois segments. La valve antérieure s'insère sur le trigone fibreux aorto-mitral et a une forme

semi lunaire, alors que la valve postérieure qui occupe 60% de la surface valvulaire a une forme quadrangulaire avec deux indentations qui facilitent l'ouverture valvulaire.

(Figure 2 )

A la différence de la valve aortique, celle-ci possède :

- Un appareil sous-valvulaire important constitué de deux muscles papillaires le premier antéro-latéral et le second postéro-médian, avec des cordages tendineux s'insérant aux extrémités des feuillets mitraux.
- Un anneau mitral ellipsoïde en forme de « selle à cheval », avec une mobilité surtout de l'anneau postérieur au cours du cycle cardiaque. On peut observer une tendance à la dilatation de cette partie postérieure de l'anneau dans l'évolution des cardiopathies du fait d'une structure fibreuse moins importante.



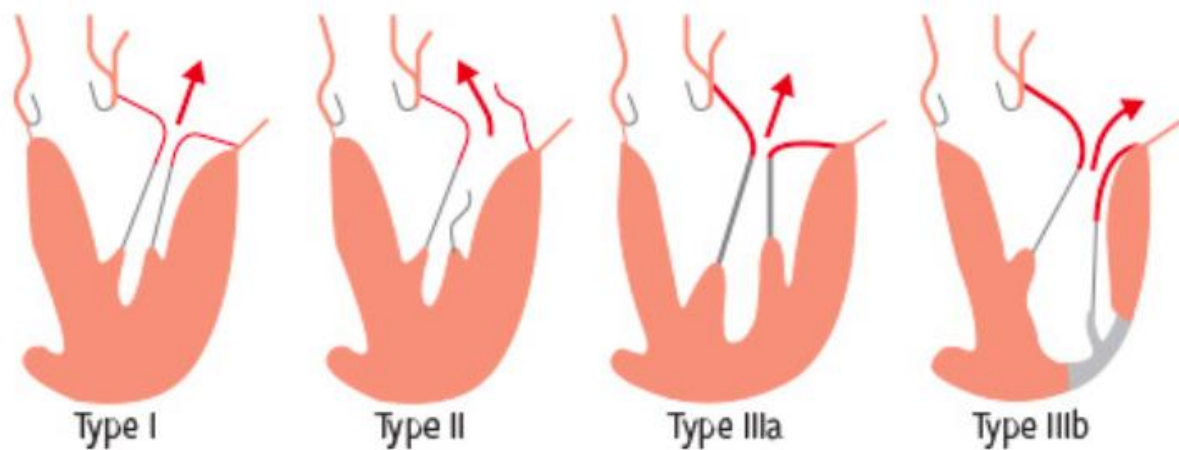
*Figure 2 Anatomie valvulaire mitrale*

### 3 L'insuffisance mitrale

En termes d'incidence, l'insuffisance mitrale au moins modérée à sévère est la seconde valvulopathie la plus fréquente en Europe.[8] Aux États-Unis, l'insuffisance mitrale après 75 ans atteint une prévalence proche de 10%.[9]

L'IM est un reflux de sang du VG vers l'OG pendant la systole ventriculaire lié à un défaut de coaptation, ce qui entraîne une diminution du débit systémique et une surcharge volémique. Ce phénomène entraîne une augmentation de la taille des cavités cardiaques gauches et de la précharge. À l'inverse, il provoque une diminution de la post charge par la diminution des contraintes pariétales. Classiquement on définit le mécanisme de l'IM par la classification de Carpentier, selon la mobilité des feuillets par rapport au plan de l'AM au cours de la systole VG (Figure 3) :

- Type 1 : mouvement valvulaire normal avec des feuillets qui restent dans le plan de l'AM. (ex : perforation valvulaire)
- Type 2 : mouvement valvulaire exagérée avec au moins un feuillet qui dépasse le plan de l'AM. (ex : prolapsus)
- Type 3 : mouvement valvulaire restreint avec au moins un feuillet qui reste en amont du plan de l'AM, le caractère restrictif est lié :
  - o 3a : l'appareil sous valvulaire. (ex : maladie rhumatismale)
  - o 3b : remodelage pariétal VG (ex : IM par restriction du feuillet postérieur par un infarctus du myocarde inférieur)



*Figure 3 Classification de Carpentier*

### 3.1 L'insuffisance mitrale primaire

L'IM primaire ou organique est liée à une anomalie structurelle des feuillets valvulaires, des cordages ou de l'anneau. La maladie de Barlow ou dégénérescence myxoïde est la première étiologie dans les pays développés, elle constitue un excès tissulaire avec un passage de la valve en dessous du plan de l'anneau mitral entraînant un prolapsus, avec défaut de coaptation. La seconde étiologie est la dégénérescence fibroélastique, plus fréquente chez le sujet âgé avec un mécanisme fréquent de rupture de cordage.

### 3.2 L'insuffisance mitrale secondaire

L'IM secondaire ou fonctionnelle est liée à un remodelage VG pathologique ou trouble de cinétique segmentaire sans anomalie structurelle des feuillets mitraux ou de l'appareil sous valvulaire. Il s'agit d'une entité distincte avec des étiologies et un devenir différent.

La prévalence de l'IM secondaire chez les patients atteints de cardiopathie dilatée est de l'ordre de 25 à 30% selon les études[10,11]. En effet, elle peut compliquer de

nombreuses cardiopathies, elle représente un tournant de la maladie avec une altération du pronostic des patients insuffisants cardiaques avec dysfonction VG.[12]

### 3.3 Quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale

La sévérité de l'IM peut être définie en accord avec les recommandations ESC 2017 selon des paramètres :

- Qualitatif :
  - Au niveau morphologique : un défaut de coaptation, un « flail leaflet », une rupture de muscle papillaire,
  - Au niveau jet couleur : un large jet central, ou bien un jet excentrique longeant la paroi postérieure de l'OG
  - Un flux en doppler continu dense et triangulaire, holosystolique
  - Une large zone de convergence
- Semi quantitatif :
  - Une vena contracta > 7mm
  - Une inversion du flux veineux systolique
  - Un flux mitral avec une onde E prédominante > 1,5m/s
  - Un rapport intégrale temps vitesse mitral/aortique > 1,4
- Quantitatif :
  - Pour l'IM primaire : un volume régurgité à 60ml et une surface orifice régurgitant > 40mm<sup>2</sup>
  - Pour l'IM secondaire : un VR à 30ml, et une SOR à 20mm<sup>2</sup>
  - Dilatation VG et OG

## 4 Prise en charge de l'insuffisance mitrale

### 4.1 Prise en charge de l'IM primaire

La prise en charge chirurgicale des patients ayant une IM sévère avec retentissement clinique ou échographique est la seule modalité de traitement qui a montré une amélioration de la survie. Celle-ci peut avoir lieu selon deux modalités : la plastie mitrale et le remplacement valvulaire.

La plastie mitrale est la chirurgie de première intention en cas d'anatomie compatible, notamment en cas d'IM de type 1 ou 2 selon la classification de Carpentier. Elle consiste à réparer les éléments dysfonctionnant de la valve mitrale afin de restaurer une coaptation satisfaisante des bords libres et cela selon plusieurs techniques chirurgicales pouvant s'associer entre elles :

- Annuloplastie : mise en place d'un anneau prothétique cousu au niveau de l'AM natif.
- Résection quadrangulaire du segment valvulaire qui prolabe notamment au niveau postérieur.
- Implantation de néocordage afin de suppléer les cordages rompus ou étirés.
- Mise en place d'un patch notamment en cas de perforation valvulaire.
- Historiquement la méthode d'Alfieri avec suture médiane bord à bord.

Vis-à-vis du remplacement valvulaire, la plastie a montré une diminution de la mortalité périopératoire ainsi que de la mortalité et des complications à long terme. [14,15]

Le remplacement valvulaire est réalisé en cas d'impossibilité de conserver la valve native, par exemple, en cas d'IM de type 3 selon la classification de Carpentier.

Par ailleurs, le risque d'endocardite est supérieur vis-à-vis de la plastie.

## **4.2 Les indications opératoires de l'IM primaire**

Dans l'IM sévère symptomatique il existe une recommandation de grade IB de prise en charge chirurgicale selon l'ESC 2017 [16]. En effet, le caractère symptomatique est un critère de mauvais pronostic à la fois en périopératoire et à long terme.[17]

Le caractère symptomatique de l'IM doit être recherché chez les patients qui se décrivent asymptomatique par la recherche des capacités fonctionnelles à l'effort lors d'une épreuve d'effort ou au mieux par la réalisation d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire. La place de l'échographie d'effort a été rétrogradée dans les recommandations ESC 2017. Des critères de mauvais pronostics ont été mis en exergue pour des capacités fonctionnelles inférieures à 85% de la théorique en EE, ou des capacités aérobie inférieures à 84% de la théorique en EFX.[18,19]

Pour l'IM sévère non symptomatique, l'indication opératoire est retenue pour un grade I B en cas de dysfonction VG avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 60%, ou de dilatation des cavités ventriculaires gauches ayant un diamètre télésystolique du ventricule gauche (DTSVG) > 45mm pour l'ESC et > 40 mm pour l'AHA.

Il demeure une indication chirurgicale ayant un niveau de recommandation plus faible IIa B en cas d'apparition de FA ou une hypertension pulmonaire (HTP) de repos > 50mmHg. Une indication électorale est proposée par l'ESC en cas de DTDVG entre 40

et 45mm, s'il existe une haute probabilité de plastie en présence d'un flail leaflet ou d'une dilatation OG importante (volume de l'oreillette gauche (VOG) > à 60ml/m<sup>2</sup> en rythme sinusal) (recommandation IIa C)

De plus, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), est en cours, appelé « REVERSE MR ». Celui-ci compare la chirurgie précoce à la surveillance active chez des patients à faible risque opératoire avec une IM sévère asymptomatique accessible à une plastie sans indication chirurgicale selon les recommandations.

### **4.3 Prise en charge de l'IM secondaire**

Le traitement de première intention de l'IM secondaire est le traitement médical de l'insuffisance cardiaque. Il comprend :

- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, inhibiteur des récepteurs aux minéralo-corticoïdes)
- Les inhibiteurs de la neprilysine
- Les bêtabloquants.

Comme cela est décrit par les recommandations ESC 2016 sur le management de l'insuffisance cardiaque aigue et chronique.[20]

Une étude récente randomisée contrôlée a montré une réduction de la sévérité de l'IM secondaire chez des patients traités par l'association Sacubitril-Valsartan vis-à-vis d'un traitement par Valsartan seul.[21]

Cependant, dans cette étude prospective d'Agricola et al, malgré un traitement médical bien conduit avec un taux de prescription supérieur à 80% de BB et d'IEC, l'IM



modérée à sévère restait un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire et de nouvel épisode d'insuffisance cardiaque comparé aux patients avec une IM de bas grade.[22]

Les recommandations proposent également la mise en place d'une resynchronisation, chez les patients insuffisants cardiaques ayant une FEVG altérée < 35% qui reste symptomatique en rythme sinusal avec une largeur de QRS supérieur à 130ms et, préférentiellement, une morphologie à type de bloc de branche gauche classique. La resynchronisation permet également une diminution de l'IM secondaire chez les patients répondeurs. [23]

Le traitement chirurgical de l'IM secondaire s'est révélé être inefficace quel que soit le mécanisme ou le type d'intervention employé (remplacement valvulaire ou plastie).[24,25]

C'est pourquoi, la chirurgie est rare et se résume aux indications suivantes :

- En cas d'indication concomitante d'un pontage, chez les patients avec une FEVG > 30% (grade I)
- En cas d'indication concomitante d'un pontage, avec une preuve de viabilité chez les patients avec une FEVG < 30% (grade IIa)
- En l'absence d'indication de pontage elle peut être considérée si le patient a une IM sévère, une FEVG > 30% qui reste symptomatique malgré un traitement médical optimal et un risque opératoire faible (grade IIb)

## 5 Place de la prise en charge percutanée de l'insuffisance mitrale

### 5.1 Le MitraClip

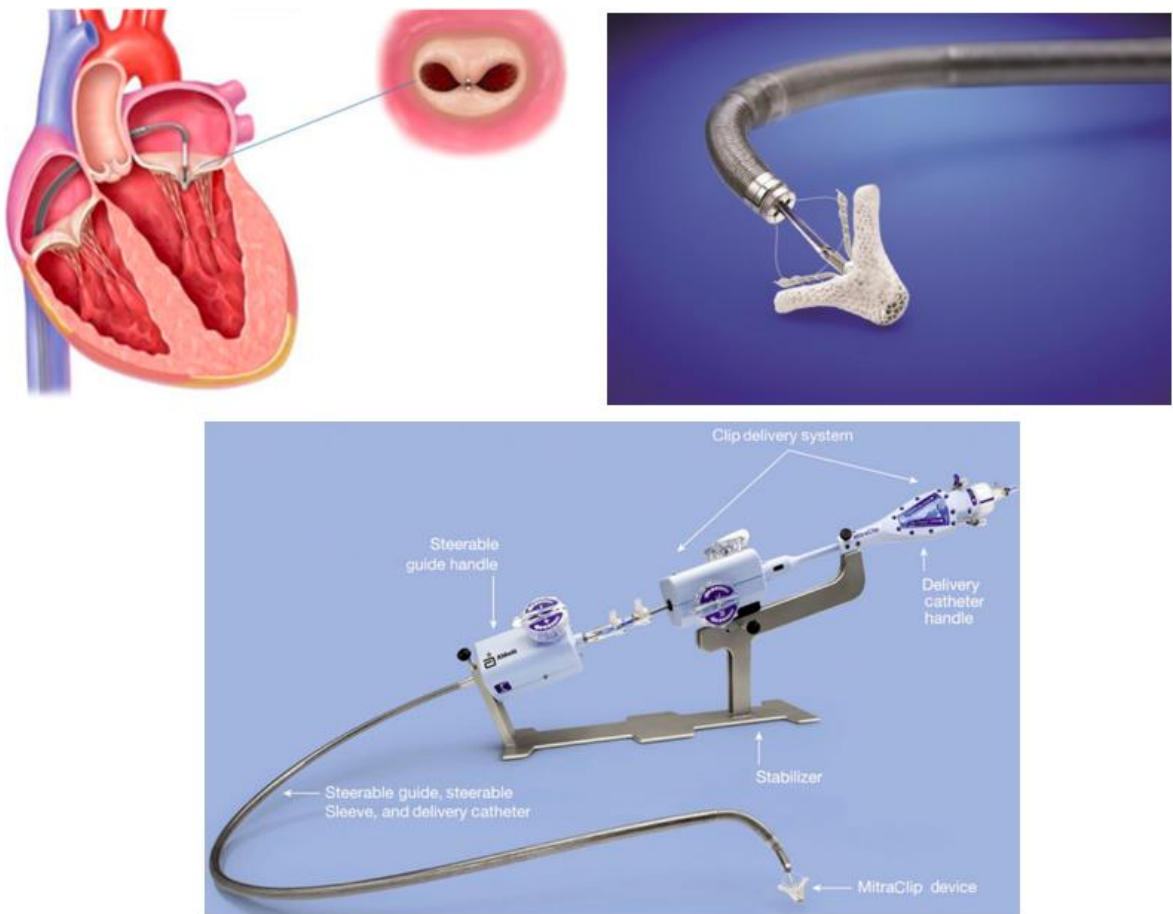
#### 5.1.1 Principe

Il s'agit d'une technique percutanée de réparation mitrale. Elle consiste aux rapprochement bord à bord des feuillets mitraux inspirés de la technique chirurgicale d'Alfieri, ce qui entraîne un double orifice de la VM. L'ensemble de la procédure est guidé par la réalisation de l'ETO.

Les différentes étapes de la réalisation du MitraClip chez un patient intubé sous anesthésie générale se déroulent ainsi (Figure 4 MitraClip Technique de réparation mitrale percutanée ABBOT) :

- Ponction veineuse transfémorale.
- Ponction transseptale avec un passage dans la partie supérieure et postérieure du septum inter-atrial avec une distance de l'anneau mitral supérieur à 4cm.
- Introduction du cathéter guide au sein de l'oreillette gauche.
- Avancement du système de distribution de clip dans l'OG et positionnement du MitraClip au-dessous des feuillets de la valve mitrale. Le positionnement du clip est assuré sous le contrôle permanent de l'ETO.
- Agrippement des feuillets en deux temps, un premier en capturant les feuillets entre les « grippers » et les bras du clip, puis fermeture totale des bras du clip qui reste en tension. Cette étape peut être réalisée plusieurs fois, il est à observer qu'elle peut toutefois léser l'appareil sous valvulaire.

- Évaluation avant libération du clip : effet sténosant, fuite résiduelle, mesure de la POG, et du reflux dans les veines pulmonaires, puis après largage de la prothèse.
- Recherche de la nécessité de mise en place d'un ou plusieurs MitraClip(s) supplémentaire(s).



*Figure 4 MitraClip Technique de réparation mitrale percutanée ABBOT*

### 5.1.2 La faisabilité

L'étude EVEREST 1 publiée en 2009 est un registre prospectif montrant la faisabilité de la mise en place du MitraClip. Sur 107 patients, 9% ont eu un évènement indésirable majeur. Il n'existait pas d'embolisation de clip, mais un décollement partiel du clip s'était produit chez 9% des patients. Un succès procédural initial a été atteint

chez 74% des patients, et un recours à la chirurgie était nécessaire chez 30% des patients à plus de 3 ans. [26]

Les critères anatomiques favorables définis dans cette étude sont :

- Un jet central en A2-P2, l'absence de calcification valvulaire, une surface valvulaire mitrale < 4cm<sup>2</sup>
- Pour les patients avec une IM fonctionnelle : nécessité d'une longueur de coaptation résiduelle d'au moins 2 mm et d'un tenting d'au plus 11mm.
- Pour les patients avec une IM primaire notamment par prolapsus : nécessité d'une profondeur du flail leaflet de moins de 10 mm et d'un écart de moins de 15 mm

### **5.1.3 Dans le cadre de l'IM primaire**

L'étude EVEREST 2 était une étude contrôlée randomisée en 2 :1 comparant la chirurgie conventionnelle au traitement percutané par MitraClip dans le cadre de l'IM de haut grade chez des patients à hauts risques chirurgicaux. Les IM primaires représentaient près de 75 % des patients dans cette étude. Les résultats à 5 ans de cette étude ont montré un taux de récurrence d'IM sévère (12,3% contre 1,8% p=0,02) et de réintervention (27,9% contre 8,9% p=0,003) plus important dans le groupe MitraClip que dans le groupe chirurgie conventionnelle. Par contre, elle a mis en exergue l'absence de différence significative sur la mortalité entre les deux groupes à 5 ans (20,8% Mitraclip contre 26,8% Chirurgie p=0,4) [27]

Ainsi depuis les recommandations de l'ESC 2017, la réparation mitrale percutanée peut être envisagée chez des patients avec une IM primaire sévère symptomatique ayant une anatomie favorable et jugés à hauts risques chirurgicaux ou inopérables en HEART TEAM, correspondant à un grade de recommandation IIb C. Le dispositif est remboursable en France dans cette indication depuis 2016.

#### 5.1.4 Dans le cadre de l'IM secondaire

On peut observer que depuis sa mise sur le marché, l'indication de mise en place du MitraClip la plus fréquente en Europe est l'IM fonctionnelle. Dans le registre allemand TRAMI sur 20 centres et 1064 patients, l'IM fonctionnelle représentait près de 71% des indications.[28]

Deux essais randomisés ont été publiés en 2018 en comparant la procédure par MitraClip associée au traitement médical contre le traitement médical seul (incluant la revascularisation et la resynchronisation) en cas d'IM secondaire sévère chez des patients à hauts risques chirurgicaux avec des résultats distincts mais complémentaires.

- **COAPT** : étude américaine comprenant 614 patients avec un STS score moyen de 8,2%, une FEVG moyenne à 31,3%, une SOR moyenne à 0,41cm<sup>2</sup>. Le critère de jugement principal qui était le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à deux ans montrait une différence significative (35,8 % dans le groupe MitraClip contre 67,9% dans le groupe traitement médical seul HR : 0,53 p< 0,001), ainsi que sur le critère secondaire de mortalité toute cause à 24 mois (29,1% dans le groupe MitraClip contre 46,1% dans le groupe traitement médical seul HR : 0,62 p<0,001). Il faut noter un taux de succès de procédure de 98%. [29]
- **MITRA FR** : étude française comprenant 307 patients avec un Euroscore 2 moyen à 6,6% dans le groupe MitraClip, une FEVG moyenne à 33,3%, des IM moins sévères avec une SOR moyenne à 0,31cm<sup>2</sup>. Le succès procédural était de 95,8%. Le critère de jugement principal qui était composite comprenant la

mortalité toute cause et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à un an, ne montrait pas de différence significative ( 54,6% dans le groupe MitraClip contre 51,3% dans le groupe traitement médical seul p = 0,53) mais également sur le critère secondaire de mortalité toute cause ( 24,3% dans le groupe MitraClip contre 22,4% dans le groupe traitement médical seul)[30]

- Le suivi à 3 ans pour l'étude COAPT et à 2 ans pour MITRA FR confirme les résultats.[31]

Pour expliquer cette discordance, il a été mis en avant le fait que dans l'étude COAPT les patients présentaient une IM plus sévère pour un degré de dilatation du VG moindre. Ainsi, lorsque l'IM paraît proportionnée à la cardiopathie sous-jacente, « profil MITRA FR », il n'existerait pas d'intérêt à la traiter par voie percutanée. Cependant, en cas d'IM disproportionnée, avec une sévérité plus importante que ne laisserait suggérer la dilatation de la cardiopathie sous-jacente « profil COAPT », les patients tireraient bénéfice de l'intervention par MitraClip. (Figure 5) [32]

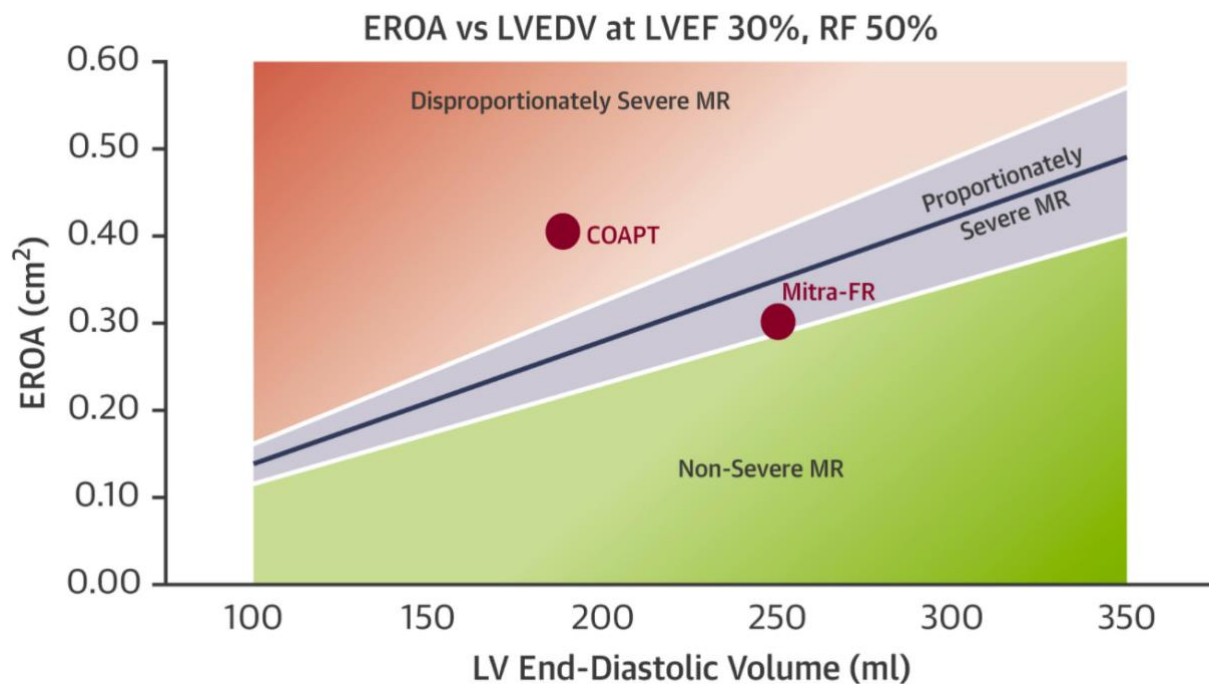


Figure 5 Relation entre la surface de l'orifice régurgitant et le volume télédiastolique du ventricule gauche illustrant le caractère proportionné ou disproportionné de l'IM

Dans l'étude COAPT, les patients avaient un traitement médical optimisé avant intervention. Au sein des résultats, on a remarqué que le taux de récurrence d'IM de haut grade est moins fréquent, avec un succès procédural plus durable.

A ce jour, les critères HAS de remboursement du MitraClip concernent les patients ayant une IM secondaire de grade 3 /4 symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale sont :

- Non éligibilité à la chirurgie
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention
- FEVG 20-50%
- SOR > 30mm<sup>2</sup>
- VTDTV < 96ml/m<sup>2</sup>

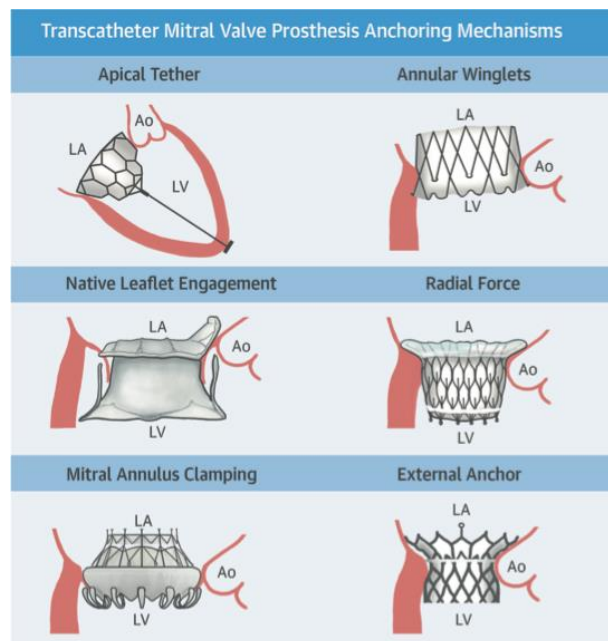
## **5.2 Le remplacement valvulaire mitral par voie percutanée**

Les résultats en population réelle des techniques de réparation mitrales percutanée bord à bord montrent une fuite résiduelle modérée à sévère chez près de 10% des patients. [33] En effet, un certain nombre de patients ne présente pas une anatomie compatible avec la réalisation de cette technique. C'est pourquoi depuis plusieurs années, des techniques de remplacement valvulaire mitral percutané (Transcathéter Mitrale Valve Replacement) se développent.

Les prothèses de type TAVI utilisées au niveau de la VAo ne sont pas optimales au niveau de la VM native. En effet, l'orifice VM est plus grand, non circulaire, en forme de selle à cheval ayant une véritable mobilité au cours du cycle cardiaque. De plus il

existe un appareil sous valvulaire important, alors qu'il est inexistant au niveau de la VAo.

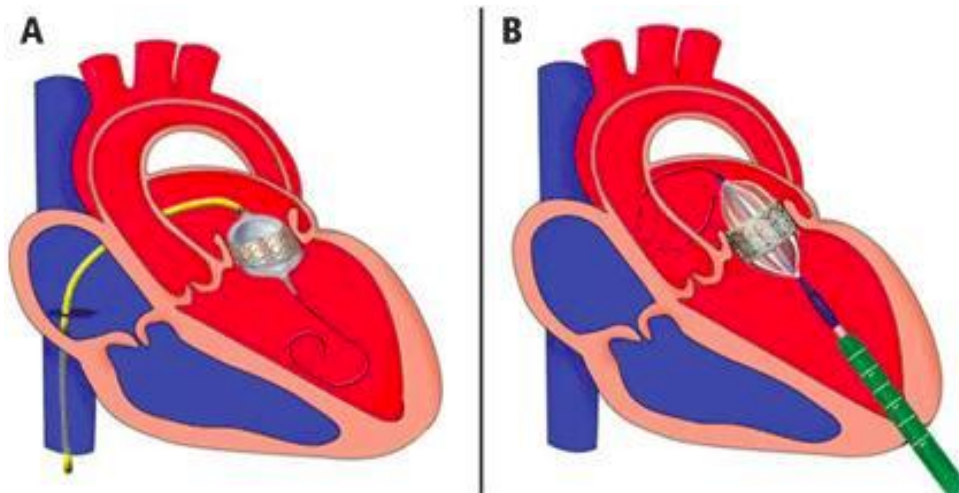
Ces techniques, à la différence du Mitraclip, sont moins dépendantes de l'anatomie mitrale, elles sont possibles en cas de calcification annulaire mitrale, ou bien en cas d'IM de classe 3 de la classification de Carpentier. Il existe actuellement de multiples systèmes à l'étude. (Figure 6) [34]



*Figure 6 Les différents systèmes d'ancrage du TMVR*

Les prothèses peuvent être implantées par voie chirurgicale mini invasive, comme par voie apicale, pour la prothèse TENDYNE par exemple, ou par voie transseptale plus récemment avec la prothèse CEPHEA. (Figure 7) .[35] [36]





*Figure 7 Voies de mise en place TMVR : (A) antérograde transseptal via la veine fémorale; (B) rétrograde transapical par accès ventriculaire gauche direct*

On peut décrire également la mise en place de bioprothèse par voie percutanée en cas d'antécédents de chirurgie valvulaire mitrale, il est à noter que les résultats sont distincts en fonction du type de chirurgie. En effet, selon un registre multicentrique récent, la mortalité un an après intervention en cas d'antécédent de plastie mitrale était de 30,6%, alors qu'elle était de 14% en cas d'antécédent de mise en place de bioprothèse. [37]

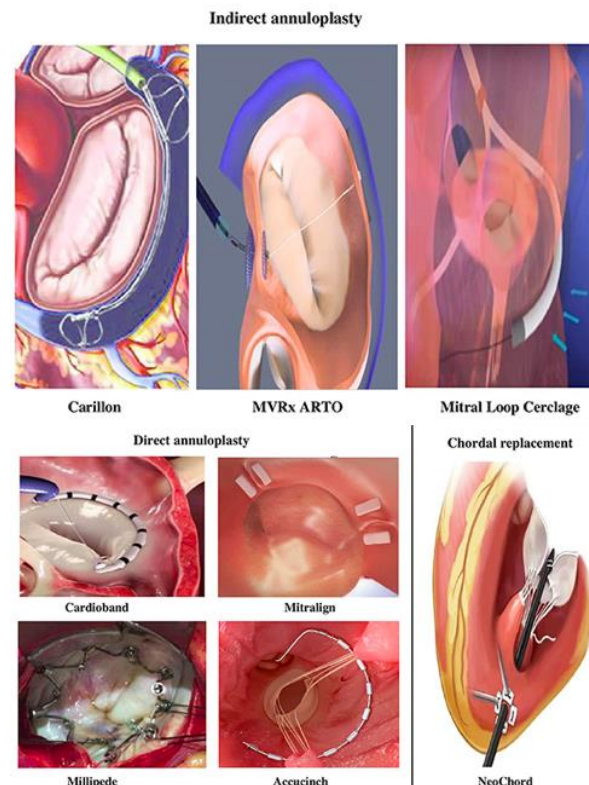
Seule la prothèse TENDYNE d'ABOTT a obtenu le marquage CE en 2020.

### **5.3 Nouvelles perspectives**

De nombreuses techniques de traitement percutané de la valve mitrale émergent (Figure 8 techniques d'implantation percutanées d'annuloplasties directes ou indirectes, néocordages) :

- Annuloplastie mitrale indirecte via le sinus coronaire inséré par voie jugulaire interne : système CARILLON
- Annuloplastie mitrale directe

- Le système AMEND produit par la société VALCARE qui permet la mise en place par voie transapicale d'un anneau en forme de D qui, par un système d'ancrage, permet la réduction de la surface annulaire mitrale.
- Le système CARIOBAND : voies transveineuses fémorale et transseptale dans l'oreillette gauche avec implantation d'un anneau prothétique sur le versant atrial de l'anneau mitral postérieur grâce à une série d'ancres.
- Le système MITRALIGN versant ventriculaire par voie rétrograde transartériel fémoral
- Néo-cordage: implantation de cordages artificiels par voie transapicale puis ancrage au point d'ouverture apical (NEOCHORD)



## **6 Objectifs de l'étude**

Le remplacement valvulaire aortique percutané a révolutionné la prise en charge du rétrécissement aortique.

L'IM est une valvulopathie fréquente avec une forte morbidité. Celle-ci est sous traitée malgré un diagnostic de plus en plus efficace. Le gold standard de la prise en charge est la chirurgie et notamment, la plastie mitrale quand elle est réalisable. Cependant, nous prenons en charge des patients de plus en plus âgés, comorbides, où nous étions par le passé en impasse thérapeutique.

Depuis plusieurs années, se développe pour les patients à hauts risques chirurgicaux une approche moins invasive notamment par voie percutanée. Les différentes possibilités sont la réparation mitrale par MitraClip ou bien le remplacement valvulaire aussi bien par voie transapicale ou transseptale. Cependant, devant certaines anatomies nous ne pouvons toujours pas proposer de prise en charge spécifique mais seulement symptomatique.

Nous réalisons de plus en plus ce type de procédure dans notre centre. Par ailleurs, il existe aujourd'hui une hausse des indications, comme dans le cadre de l'IM fonctionnelle « disproportionnée ».

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une photographie, un état des lieux, des caractéristiques des patients adressés pour une prise en charge percutanée de l'IM. Il s'agit également d'une évaluation des pratiques au sein de notre centre.

Les objectifs secondaires correspondent aux recueils de données complémentaires concernant le devenir de ces patients, ainsi que la comparaison des différents sous-groupes (traitements interventionnels, traitements médicaux exclusifs, MitraClip, TMVR, IM organique, IM fonctionnelle)

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Notre étude était un travail monocentrique, d'inclusion prospective mais d'analyse rétrospective, observationnel. Nous avons inclus l'ensemble des patients adressés au Centre Hospitalo Universitaire de Lille pour la prise en charge d'une insuffisance mitrale par voie percutanée de juillet 2016 jusque décembre 2020.

Le diagnostic et l'indication de correction de l'IM sévère étaient en concordance avec les recommandations de l'ESC 2017.

## 2 Patients et données

Tous les dossiers médicaux ont été discutés en réunions de concertation pluridisciplinaires dédiées à la prise en charge des valvulopathies mitrales complexes. Cette HEART TEAM est constituée de praticiens expérimentés de différentes spécialités : cardiologue interventionnel, cardiologue clinicien, cardiologue spécialisé en imagerie, radiologue, chirurgien cardio vasculaire, anesthésiste. L'ensemble des imageries étant disponibles et visionnées au cours de cette RCP.

Les données cliniques récoltées étaient les caractéristiques du patient (âge, sexe, IMC), la dyspnée définie selon la NYHA, les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète), les comorbidités (FA, insuffisance rénale), les antécédents cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde ou l'AVC, mais également les antécédents de chirurgie cardiovasculaire.

Par ailleurs, au niveau thérapeutique, les traitements recherchés en amont de la prise en charge procédurale étaient : les traitements anti thrombotiques comme les anticoagulants (AVK, AOD) ou les antiagrégants, les IEC ou ARA 2, les bêtabloquants, les diurétiques de l'anse, les statines.

L'examen échocardiographique était le plus souvent réalisé dans notre centre grâce à des échographes VIVID E9 ou E95 GE (General Electric Healthcare), l'ensemble des examens était stocké sur un logiciel Echo-PAC de GE qui permettait une visualisation ultérieure. Les deux modalités d'examen étaient réalisées (l'ETT et l'ETO) en amont de la procédure afin d'objectiver les limites techniques à la réalisation de celle-ci.

Les données échographiques recueillies :

- Le mécanisme de l'IM, le caractère organique ou fonctionnel, avec le feuillet pathologique en cas d'IM primitive.
- La sévérité de l'IM définie grâce au VR estimé par la méthode des débits ou bien la méthode de la PISA avec le calcul de la SOR associée.
- Le retentissement avec la dilatation du VG : DTDVG et DTSVG obtenu en coupe PSGA, la FEVG, la dilation OG, la PAPs, le grade de l'IT.

Une ETT post-procédurale était systématiquement réalisée en EFCV avec la recherche des complications telle que l'épanchement péricardique, mais également le bon fonctionnement de la prothèse avec la recherche de fuite résiduelle et la mesure de l'effet sténosant de celle-ci par la mesure du gradient moyen transmitral.

Les scores STS mortality et Euroscore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), étaient calculés pour chaque patient afin de déterminer le risque opératoire.

### **3 Suivi des patients**

Le suivi était réalisé par leur cardiologue traitant, avec cependant pour la majorité des patients une consultation dans l'année suivant la procédure ainsi qu'une évaluation échographique en laboratoire d'EFCV du CHU de Lille.

Les évènements étaient recueillis grâce aux comptes rendus médicaux, appels téléphoniques des cardiologues référents, des médecins traitants, du patient et si nécessaire la famille proche de celui-ci.

### **4 Analyse de données**

Nous avons souhaité comparer les données cliniques, thérapeutiques, et échographiques disponibles en amont des procédures mitrales en fonction des différentes modalités de prise en charge. Nous avons évalué la mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque des patients en fonction de la procédure choisie ainsi que du caractère primaire ou fonctionnel de l'IM.

### **5 Analyse statistique**

#### **5.1 Analyses univariées**

Les variables qualitatives, binaires, ou avec un faible nombre de modalités étaient exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives continues étaient exprimées en moyenne et écart type en cas de distribution normale, médiane premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire.

Les survies étaient étudiées avec l'estimateur de Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance des survies à 95% (IC95) étaient calculés à l'aide d'une loi normale.

## **5.2 Analyses bivariées**

L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée à l'aide d'un test exact de Fisher ou celui du  $\text{Khi}^2$ . L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative était testée à l'aide d'un test de Student ou bien d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

## **5.3 Significativité**

Les tests statistiques étaient bilatéraux. Les différences étaient considérées comme significatives au seuil de  $p < 5\%$ . Les intervalles de confiance étaient calculés à 95%.



# Résultats

## 1 Description des patients

### 1.1 Données cliniques

Dans cette étude, 159 patients ont été adressés pour une prise en charge percutanée programmée d'une insuffisance mitrale au CHU de Lille entre juillet 2016 et décembre 2020.

L'âge moyen des patients était de 77 ans  $\pm$  11,1, avec une prédominance de patient de sexe masculin (57,2%). Les patients étaient majoritairement dyspnéiques selon la stratification subjective de la NYHA, 5 patients (3,1%) en grade 1, 55 patients (34,6%) en grade 2, 81 patients (50,9%) en grade 3 et 18 patients (11,3%) grade 4.

Au niveau des facteurs de risque cardiovasculaires, on pouvait observer la faible proportion de l'obésité avec un IMC moyen à 25, à contrario on remarquait une fréquence importante de l'hypertension artérielle, ainsi que du diabète dans cette population âgée (respectivement 67,3% et 22,6%).

Il existait un antécédent de FA documentée chez 59,1 % de notre population dans ce contexte de valvulopathie mitrale.

Concernant les comorbidités, 12,6% des patients ont déjà présenté un AVC ischémique ou hémorragique, 23,3% un infarctus du myocarde. Par ailleurs, 35 patients (22%) ont déjà été opérés d'une chirurgie cardio vasculaire. L'insuffisance rénale modérée à sévère, définie par un DFG inférieur à 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> selon la formule de Cockroft, était présente chez 45,9% de nos patients, le DFG médian était de 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>[38 ;68]

En termes de thérapeutiques, au niveau de la stratégie anti thrombotique : 53,3% des patients bénéficiaient d'un traitement anticoagulant dont 23,2% par AVK et 30,1% par

AOD, 34% des patients recevaient une thérapie antiagrégante. Concernant les autres thérapies à visée cardiovasculaire le taux de prescriptions d'IEC ou ARA2 était de 50,9%, 62,2% pour les bêtabloquants, 43,3% des statines. Par ailleurs, 79% des patients étaient traités par diurétique de l'anse.

Notre population avait un risque opératoire relativement élevé avec un EUROSCORE 2 médian à 5,15 [2,84-8,7] et un STS score mortality médian 3,75 [2,4-5,45].

## 1.2 Données échographiques

Le mécanisme de l'IM était organique chez 72,3% de nos patients et fonctionnel chez 27,7%. Pour l'IM organique, il s'agissait d'une atteinte du feuillet antérieur pour 17,6% des patients, du feuillet postérieur pour 58,5% d'entre eux. Pour 34,6% des patients, ils existaient des calcifications annulaires ou valvulaires mitrales.

Concernant la sévérité de l'IM, le volume régurgité moyen était de  $52,9 \pm 19,4$  ml, la surface de l'orifice régurgitant moyen était de  $40,4 \pm 16,4$  mm<sup>2</sup>. Il était à noter un gradient transvalvulaire moyen de 4 [2,2;5] mmHg.

Au niveau du retentissement de la valvulopathie, la FEVG moyenne était de  $55,7 \pm 17,6\%$ , avec une dilatation VG (DTDVG moyen de  $59,3 \pm 24,2$ mm). Le volume de l'OG était important avec une médiane de 81 [66-101] ml/m<sup>2</sup>, ainsi que la PAPs moyenne à  $59,2 \pm 17$  mmHg, de même le taux d'insuffisance tricuspide au moins modérée était de 37,7%

**Tableau 1 Caractéristiques cliniques et échographiques de la population**

	<b>Tous les patients n=159</b>
<b>Données Cliniques</b>	
Age (année)	77.0 ± 11.1
Sexe masculin, n (%)	91 (57.2)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 5.0
NYHA	
1, n (%)	5 (3.1)
2, n (%)	55 (34,6)
3, n (%)	81 (50.9)
4, n (%)	18 (11.3)
Hypertension artérielle, n (%)	107 (67.3)
Diabète, n (%)	36 (22.6)
FA, n (%)	94 (59.1)
AVC/AIT, n (%)	20 (12.6)
Infarctus du myocarde, n (%)	37 (23.3)
Chirurgie cardiovasculaire, n (%)	35 (22.0)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	73 (45,9)
DFG (Cockroft) ml/min/1,73m <sup>2</sup>	50 [38 ;68]
<b>Traitements</b>	
AVK, n (%)	37 (23,2)
AOD, n (%)	48 (30,1)
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	54 (34)
IEC / ARA II, n (%)	81 (50,9)
Béta-bloquants, n (%)	99 (62,2)
Statines, n (%)	69 (43,3)
Diurétiques, n (%)	126 (79)
<b>Données échographiques</b>	
IM organique, n (%)	115 (72.3)
feuillet antérieur, n (%)	28 (17,6)
feuillet postérieur, n (%)	93 (58,5)
IM fonctionnelle, n (%)	44 (27.7)
FEVG %	55.7 ± 17.6
DTDVG (mm)	59.3 ± 24.2
Volume régurgité (ml)	52.9 ± 19.4
Surface orifice régurgitant (mm <sup>2</sup> )	40.4 ± 16.4
Gradient moyen mitral (mmHg)	4 [2,2;5]
Volume OG (ml)	81 [66;101]
PAPs (mmHg)	59.2 ± 17.0
Insuffisance tricuspide ≥ modérée, n (%)	60 (37,7)
Calcification, n (%)	55 (34,6)
<b>Score</b>	
EUROSCORE 2	5.15 [2.84;8.70]
STS mortality	3.75 [2.40;5.45]

## 2 Flow Chart

Parmi nos 159 patients, l'évaluation pluridisciplinaire en Heart Team après réalisation des imageries d'expertises par ETT, ETO et scanner, avait permis d'orienter les patients vers la modalité de prise en charge qui nous semblait la plus adaptée.

Parmi ces patients, 8 avaient refusé la poursuite du suivi. 7 patients avaient été orientés pour la prise en charge d'une autre valvulopathie de haut grade concomitante, le plus souvent d'un Rao avec une intervention par TAVI. Par ailleurs, 6 patients étaient décédés avant la réalisation de la procédure vers laquelle ils avaient été orientés.

Le traitement médical de la valvulopathie était la thérapeutique choisie pour 42 patients (26,4%) du fait des caractéristiques du patient, du mécanisme de la valvulopathie, mais également des contraintes anatomiques.

96 patients avaient pu recevoir une prise en charge interventionnelle (60,4%), dont 10 patients qui avaient été adressés vers une intervention chirurgicale. Parmi eux, 86 actes percutanés avaient été réalisés dont 68 mis en place de Mitraclips (soit 70,8% des interventions), 17 TMVR (soit 17,7% des interventions), et un anneau transapical (VALCARE).

Il était à noter que 56 patients avaient été sélectionnés pour la réalisation d'un TMVR. Parmi ceux-ci 39 refus dont 21 liés à un anneau mitral trop large, 12 du fait d'un risque d'obstruction de la chambre de chasse du VG, 2 anneaux trop petits, et un patient dont l'échogénicité ne permettait pas la réalisation de la procédure.

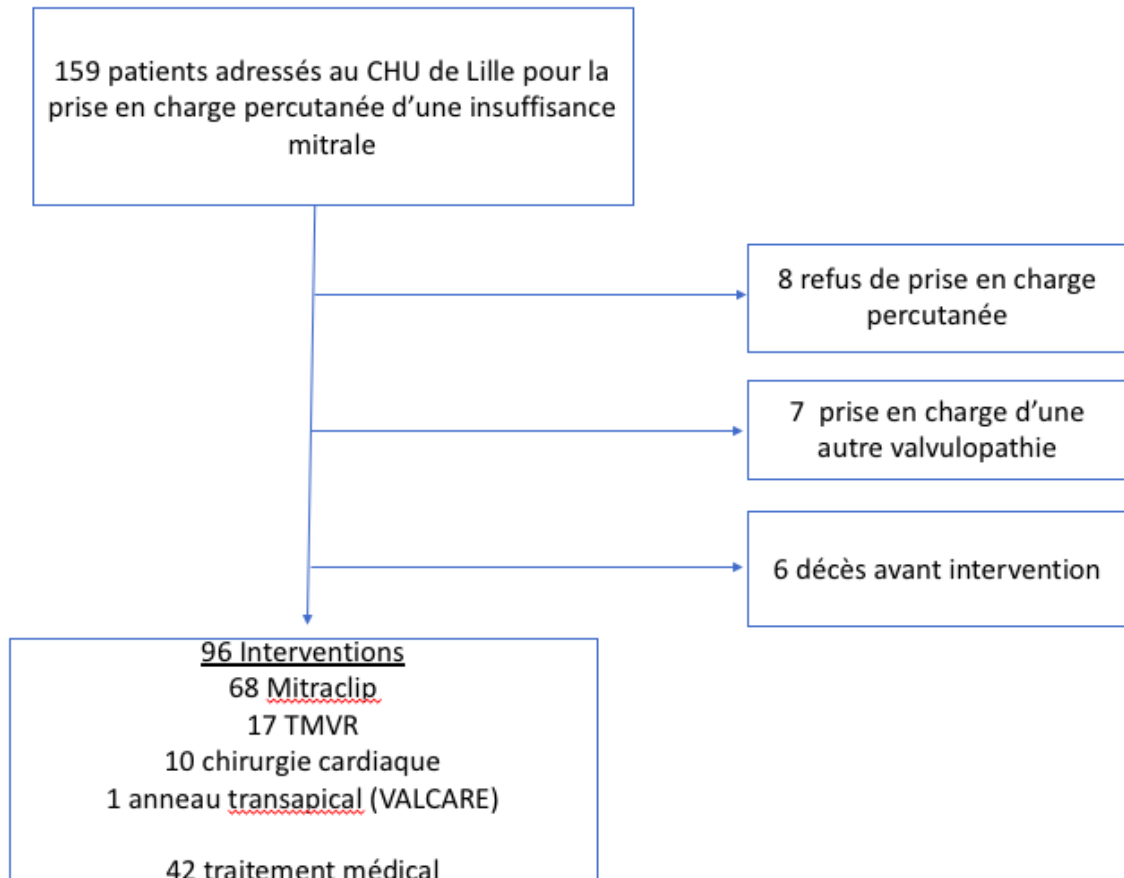


Figure 9 Flow chart de la population

### 3 Comparaison des groupes traitement médical et interventionnel

#### 3.1 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traitement médical et interventionnel

On pouvait observer que les patients du groupe interventionnel étaient significativement plus âgés  $78.4 \pm 9.0$  contre  $73.0 \pm 14.3$  pour le groupe traitement médical ( $p=0.0084$ ). Il n'existait pas de différence significative concernant les différents facteurs de risque cardiovasculaires hormis la proportion d'hypertension artérielle qui était plus fréquente dans le groupe interventionnel que dans le groupe traitement médical (respectivement 75% vs 54,5%,  $p=0.01$ ). Au niveau des thérapeutiques les groupes étaient comparables exceptés pour le traitement par diurétiques, avec un taux de prescription plus important de 84% dans le groupe interventionnel contre 64,2%

dans le groupe traitement médical ( $p=0,033$ ). On pouvait insister sur l'absence de différence statistique pour les données échographiques aussi bien pour le mécanisme, que pour la sévérité ou les signes de retentissement de la valvulopathie. Par ailleurs, le risque opératoire tendait à être plus élevé dans le groupe interventionnel mais sans différence significative. ( $p=0,07$  pour l'Euroscore 2, et  $p=0,16$  pour le STS)

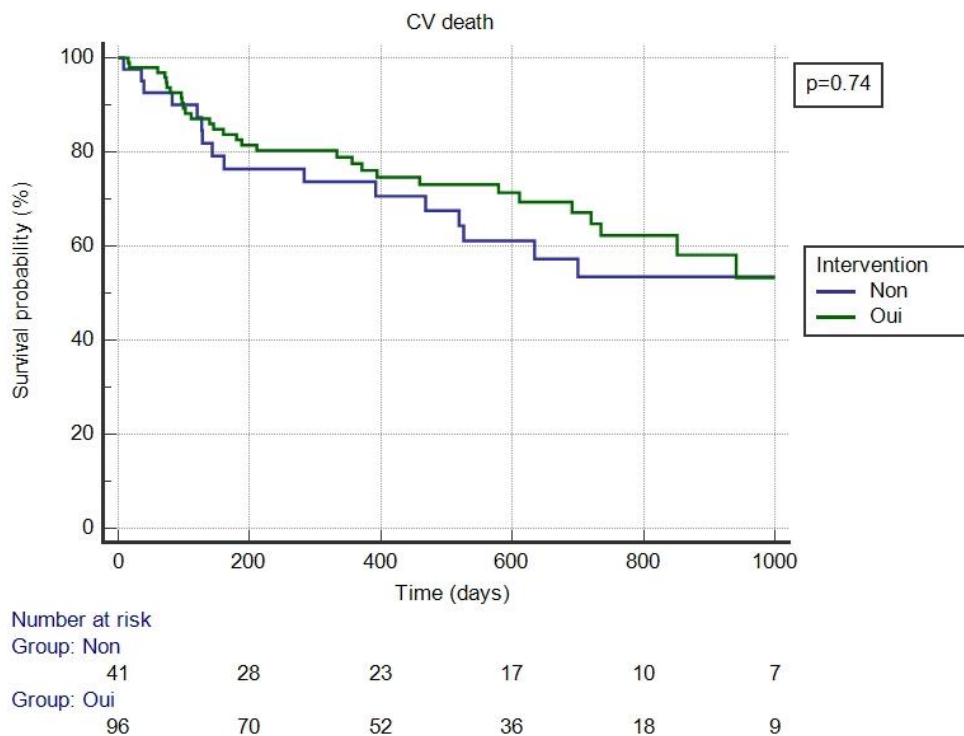
**Tableau 2 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traitement médical et interventionnel**

	<b>Intervention (n=96)</b>	<b>Traitement Médical (n=42)</b>	<b>p</b>
<b>Données Cliniques</b>			
Age (année)	78.4 ± 9.0	73.0 ± 14.3	<b>0.0084</b>
Sexe masculin, n (%)	60 (62.5)	20 (47.6)	0.10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 4.0	25.6 ± 7.1	0.60
NYHA			0.16
1, n (%)	2 (2,1%)	3 (7,1)	
2, n (%)	27 (28,1)	14 (33,3)	
3, n (%)	53 (55,2)	21 (50)	
4, n (%)	14 (14,5)	4 (9,5)	
Hypertension artérielle, n (%)	72 (75)	23 (54,5)	<b>0.01</b>
Diabète, n (%)	20 (21,9)	10 (23,8)	0.71
FA, n (%)	58 (60,4)	22 (52,3)	0.38
AVC/AIT, n (%)	12 (12,5)	4 (9,5)	0.62
Infarctus du myocarde, n (%)	23 (24)	11 (26,2)	0.78
Chirurgie cardiovasculaire, n (%)	26 (27)	8 (19)	0.32
Insuffisance rénale chronique, n (%)	45 (46,9)	19 (45,2)	0.95
DFG (Cockroft) ml/min/1,73m <sup>2</sup>	51.7 [37.1;67.8]	49 [33.2;73.3]	0.74
<b>Traitements</b>			
AVK, n (%)	22 (22,9)	7 (16,6)	0.47
AOD, n (%)	30 (31,2)	13 (30,1)	0.95
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	36 (37,5)	14 (33,3)	0.75
IEC / ARA II, n (%)	51 (53,1)	24 (57,1)	0.50
Béta-bloquants, n (%)	61 (63,5)	28 (66,7)	0.40
Statines, n (%)	42 (43,8)	18 (42,8)	0.88
Diurétiques, n (%)	81 (84)	27 (64,2)	<b>0.033</b>
<b>Données échographiques</b>			
IM organique, n (%)	71 (74)	28(66,7)	0.33
feuillelet antérieur, n (%)	13 (13,5)	9 (21,4)	
feuillelet postérieur, n (%)	50 (52)	13 (30,1)	
bi valvulaire, n (%)	8 (8,3)	6 (14,2)	
IM fonctionnelle, n (%)	25 (26)	14 (33,3)	0.33
FEVG %	56.7 ± 17.7	53.1 ± 17.3	0.27
DTDVG (mm)	60.9 ± 28.8	58.2 ± 11.5	0.57
Volume régurgité (ml)	52.2 ± 16.8	53.6 ± 23.1	0.71
Surface orifice régurgitant (mm <sup>2</sup> )	40.7 ± 15.2	40.6 ± 20.1	0.99
Gradient moyen mitral (mmHg)	3.0 [2.2;5.0]	4.0 [3.0;6.0]	0.74
Volume OG indexé (ml/m <sup>2</sup> )	82.9 [66.0;103.0]	80.0 [69.5;91.5]	0.71
PAPs (mmHg)	59.3 ± 15.9	56.3 ± 18.8	0.35
IT ≥ modérée, n (%)	33 (34,3)	14 (33,3)	0.83
Calcification, n (%)	35 (36,4)	15 (35,7)	0.84
<b>Score</b>			
EUROSCORE 2	5.6 [2.9;9.5]	3.4 [2.6;8.2]	0.07
STS mortality	3.9 [2.4;5.8]	3.2 [2.1;4.8]	0.16

### 3.2 Analyses de survie des patients des groupes traitement médical et interventionnel

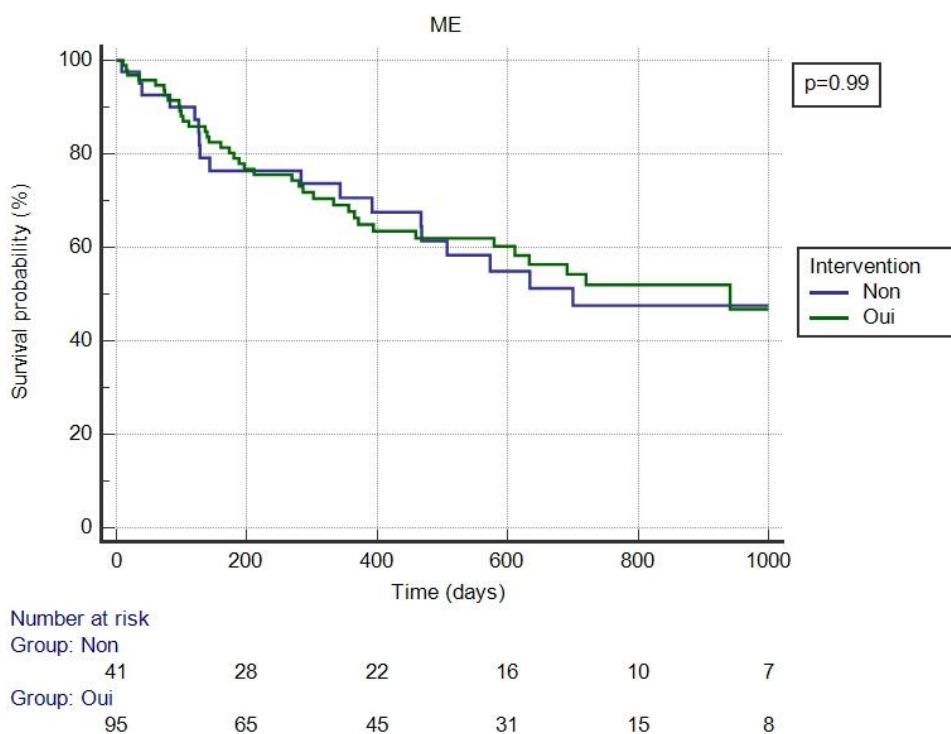
La durée moyenne du suivi était de  $476 \pm 378$  jours.

La **Figure 10** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte) montrait l'absence de différence significative de mortalité cardiovasculaire au cours du suivi entre les deux groupes ( $p=0,74$ ). Ce qui était également le cas concernant le critère composite associant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque ( $p=0,99$ ) (**Figure 11** Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte)**11**).



**Figure 10** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte)





*Figure 11 Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte)*

## 4 Comparaison des groupes traités par un MitraClip et TMVR

### 4.1 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traités par MitraClip et TMVR

Ces deux groupes étaient comparables sur les données cliniques sauf au niveau des antécédents d'infarctus du myocarde et de chirurgie cardiovasculaire statistiquement plus fréquent dans le groupe TMVR (IDM 47,1% groupe TMVR vs 20,1% pour le groupe MitraClip :  $p=0,03$ , chirurgie CCV 52,9% pour le groupe TMVR vs 20,1% dans le groupe MitraClip :  $p=0,008$ ). Par ailleurs, on remarquait l'absence de différence significative de prescription des thérapeutiques entre les groupes. On pouvait mettre en exergue une proportion d'IM organique plus importante au sein du groupe MitraClip que dans le groupe TMVR (respectivement 86,8 % vs 35,2%,  $p=0,0001$ ), notamment au dépend du feuillet postérieur pour 60% des IM groupe MitraClip. Il s'y associait une

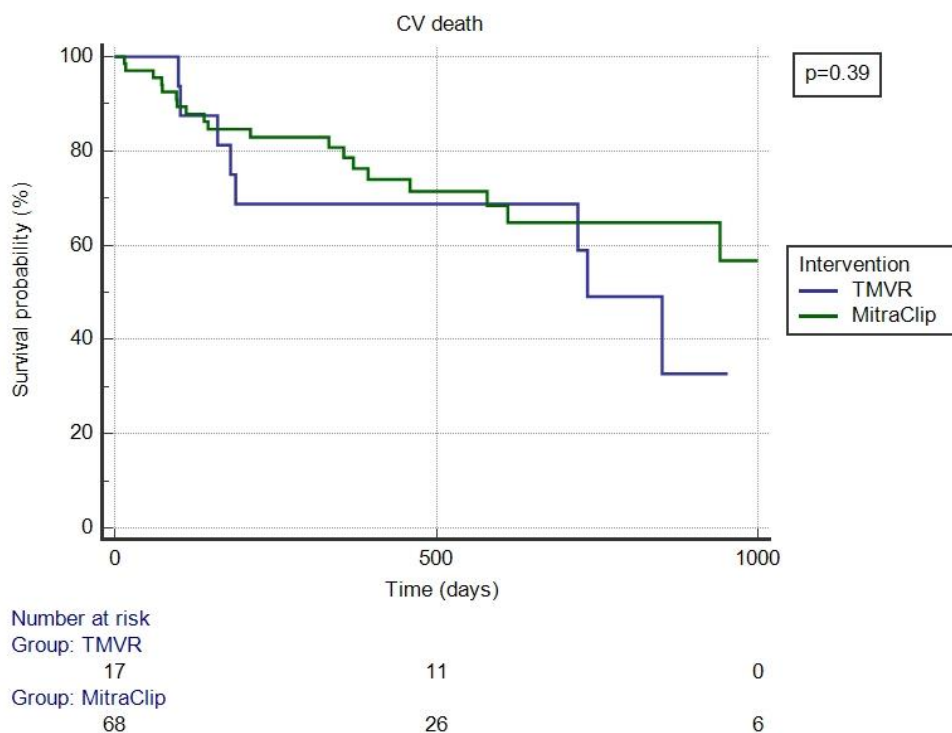
FEVG statiquement plus haute dans le groupe MitraClip que dans le groupe TMVR (respectivement  $59.6 \pm 18.4$ ,  $47.2 \pm 13.9$ ,  $p=0,01$ ).

**Tableau 3 Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traités par MitraClip et TMVR**

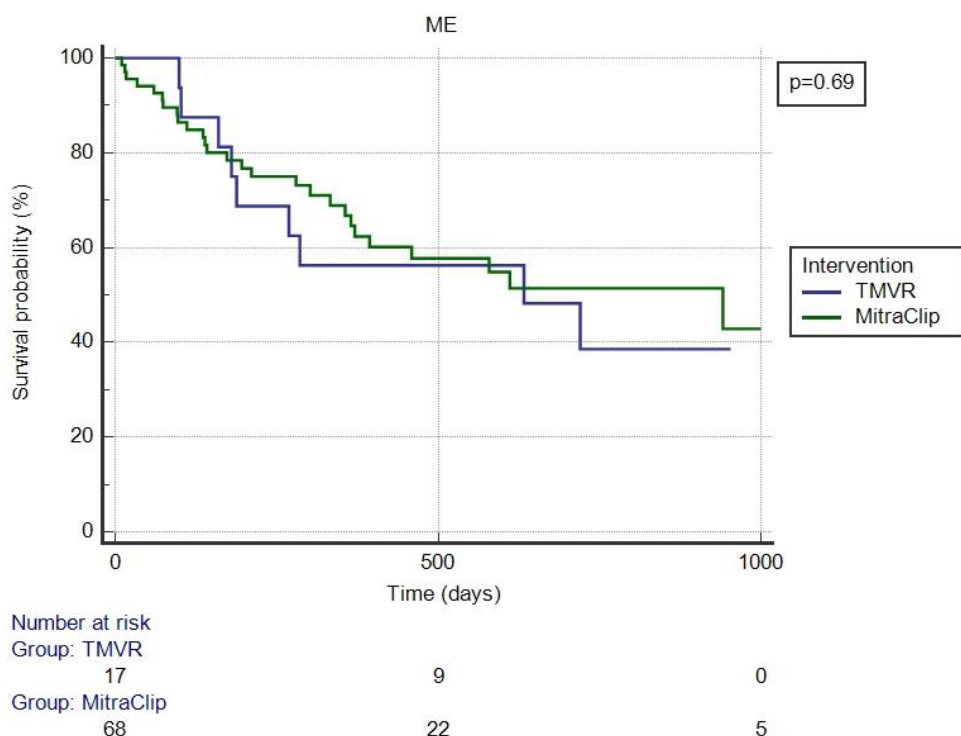
	MitraClip (n=68)	TMVR (n=17)	p
<b>Données Cliniques</b>			
Age (année)	80.2 ± 9.0	76.4 ± 5.8	0.10
Sexe masculin, n (%)	37 (54,4)	13 (76,5)	0.10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 4.4	25.5 ± 3.0	0.63
NYHA			0.95
1, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	
2, n (%)	18 (26,4)	5 (29,4)	
3, n (%)	37 (54,4)	10 (58,9)	
4, n (%)	11 (16,2)	2 (11,8)	
Hypertension artérielle, n (%)	53 (77,9)	11 (65)	0.17
Diabète, n (%)	14 (20,1)	5 (29,4)	0.48
FA, n (%)	42 (61,8)	11 (65)	0.82
AVC/AIT, n (%)	9 (13,2)	1(5,9)	0.40
Infarctus du myocarde, n (%)	14 (20,1)	8 (47,1)	<b>0.03</b>
Chirurgie cardiovasculaire, n (%)	14 (20,1)	9 (52,9)	<b>0.008</b>
Insuffisance rénale chronique, n (%)	32 (47)	9 (52,9)	0.66
DFG (Cockcroft) ml/min/1,73m <sup>2</sup>	50.0 [36.5;66.5]	53.4 [35.6;68.5]	0.99
<b>Traitements</b>			
AVK, n (%)	14 (20,1)	5 (29,4)	0.46
AOD, n (%)	24 (35,3)	5 (29,4)	0.59
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	25 (36,8)	6 (35,2)	0.88
IEC / ARA II, n (%)	36 (53)	12 (70,6)	0.21
Béta-bloquants, n (%)	39 (57,3)	14 (82,3)	0.06
Statines, n (%)	25 (36,8)	10 (58,8)	0.12
Diurétiques, n (%)	58 (85,3)	13 (76,4)	0.31
<b>Données échographiques</b>			
IM organique, n (%)	59 (86,8)	6 (35,2)	<b>&lt;0.0001</b>
feuillet antérieur, n (%)	13 (19,1)	0 (0)	
feuillet postérieur, n (%)	41 (60)	4 (23,5)	
bi valvulaire, n (%)	5 (7,3)	2 (11,7)	
IM fonctionnelle, n (%)	9 (13,2)	11 (64,7)	<b>&lt;0.0001</b>
FEVG %	59.6 ± 18.4	47.2 ± 13.9	<b>0.01</b>
DTDVG (mm)	61.2 ± 35.3	61.6± 9.2	0.96
Volume régurgité (ml)	52.6 ± 17.0	51.4 ± 17.7	0.80
Surface orifice régurgitant (mm <sup>2</sup> )	41.9 ± 15.8	38.8 ± 14.9	0.49
Gradient moyen mitral (mmHg)	3.0 [2.3;5.0]	2.7 [2.1;4.9]	0.97
Volume OG indexé (ml/m <sup>2</sup> )	84.5 [67.0;104.0]	77.0 [65.5;95.2]	0.16
PAPs (mmHg)	58.0 ± 16.0	63.7 ± 16.0	0.21
Insuffisance tricuspide ≥ modérée, n (%)	22 (32,3)	7 (41,2)	0.59
Calcification, n (%)	26 (38,2)	8 (47)	0.47
<b>Score</b>			
EUROSCORE 2	5.8 [2.1;10.5]	5.2 [2.7;8.6]	0.46
STS mortality	4.1 [2.8;5.8]	4.3 [2.4;5.9]	0.47

## 4.2 Analyses de survie des patients des groupes traités par MitraClip et TMVR)

On peut observer qu'il n'était pas observé de différence significative entre les deux groupes, que cela soit au niveau de la survie sans décès cardio vasculaire ( $p=0,39$ ) (**Figure 12** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte), mais aussi sur le critère composite associant les décès d'étiologie cardio vasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque ( $p=0,69$ ) (**Figure 13** Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte).



**Figure 12** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte)

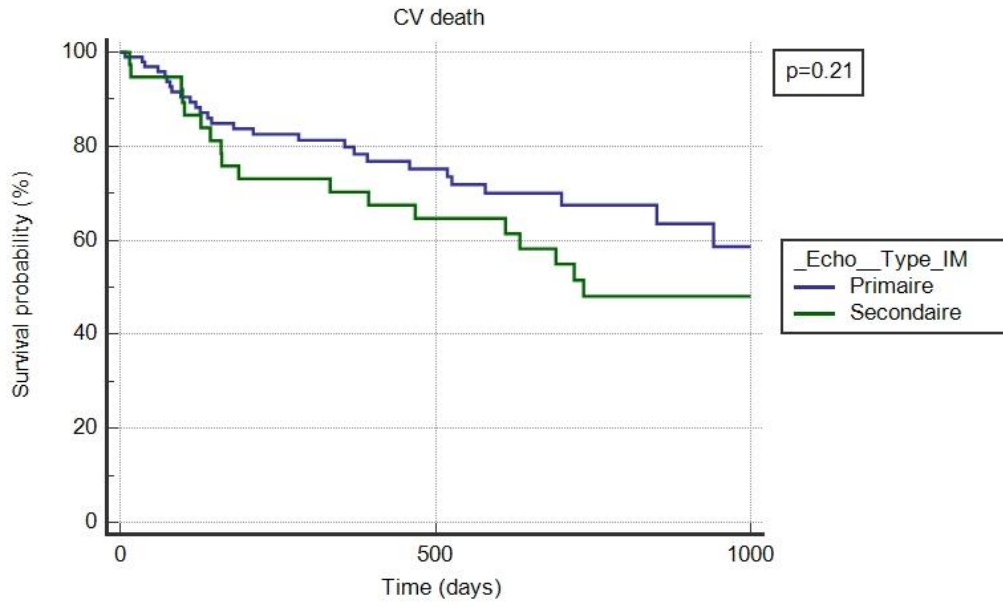


**Figure 13** Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte)

## 5 Analyse de survie comparant les groupes IM primitive et IM fonctionnelle

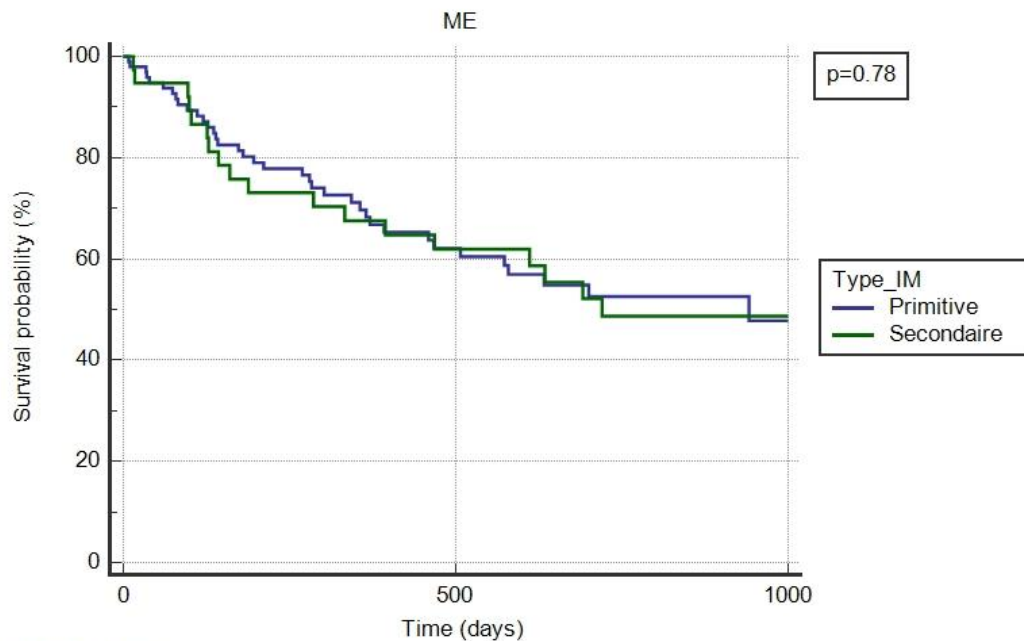
La mortalité d'étiologie cardiovasculaire tendait à être plus faible dans le groupe IM primaire vis-à-vis du groupe IM fonctionnelle mais sans atteindre le seuil de significativité ( $p=0,21$ ) (**Figure 14** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe IM primaire (ligne bleue), le groupe secondaire (ligne verte)).

De plus, il n'existait pas de différence significative du critère composite associant décès d'étiologie cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque ( $p=0,78$ ) (**Figure 15** Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant IM primitive (ligne bleue), le groupe IM fonctionnelle (ligne verte)).



Number at risk		
Group: Primaire		
98	45	10
Group: Secondaire		
38	22	6

**Figure 14** Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe IM primaire (ligne bleue), le groupe secondaire (ligne verte)



Number at risk		
Group: Primitive		
97	38	9
Group: Secondaire		
38	21	6

**Figure 15** Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant IM primitive (ligne bleue), le groupe IM fonctionnelle (ligne verte)

# Discussion

## 1 Principaux résultats

Cette étude monocentrique rétrospective a permis de recueillir les caractéristiques initiales et le suivi de 159 patients adressés au CHU de Lille pour la prise en charge percutanée d'une IM sur une période de  $476 \pm 378$  jours. Il s'agissait majoritairement de personnes âgées, comorbides, à risque chirurgical relativement élevé. Une majorité de patients étaient atteints d'une IM organique (72,3%), avec un mécanisme pathologique prédominant au niveau du feuillet postérieur (80,9% des IM organiques).

Au cours du suivi, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les groupes interventionnel et traitement médical. Les patients du groupe interventionnel étaient significativement plus âgés que les patients du groupe traitement médical et avaient un taux plus élevé de prescription de diurétique.

Lors de la comparaison des groupes MitraClip et TMVR, les antécédents d'infarctus du myocarde et les antécédents de chirurgie cardiovasculaire étaient plus fréquents dans le groupe TMVR. Par ailleurs, la part d'IM organique était plus importante dans le groupe MitraClip que dans le groupe TMVR.

## 2 Analyse des sous-groupes

### 2.1 Au niveau de notre population TMVR

#### 2.1.1 Comparabilité du groupe TMVR avec les études de faisabilité

Notre groupe TMVR est proche l'étude de faisabilité qui a validé la valve TENDYNE, ce qui montre que notre centre s'est astreint à sélectionner les patients au plus proche de la littérature.

La valve TENDYNE est la seule valve de type TMVR ayant actuellement le marquage CE. Si on compare notre groupe TMVR à l'étude de faisabilité TENDYNE [38] :

- Il existait un taux important d'antécédents d'infarctus du myocarde et de chirurgie CCV (respectivement 47,1% et 52,9% dans notre étude et 50% et 46,7% dans l'étude princeps TENDYNE).
- Au niveau échographique, la FEVG était modérément altérée ( $47,2 \pm 13.9\%$  dans notre étude versus  $47,1 \pm 9.2\%$  dans l'étude TENDYNE).
- L'étiologie fonctionnelle de la valvulopathie était prédominante (64,7% au sein de notre étude contre 76,7%).

L'indication privilégiée du TVMR semble être les patients atteints d'une IM dite « ischémique ».

Par ailleurs, dans une étude récente qui comportait 100 patients implantés par TMVR TENDYNE, il semblait que la sévérité de la valvulopathie pré-opératoire définie par VR > 45ml ou une SOR > 30mm<sup>2</sup>, soit associée à une amélioration du pronostic à un an [39]. Ce qui était le cas dans notre étude avec un VR moyen de  $51.4 \pm 17.7$  et une SOR moyenne de  $38.8 \pm 14.9$ .

Les complications post-interventionnelles étaient peu importantes dans notre centre. Cependant, on peut noter qu'un patient a présenté une plaie importante au niveau de l'apex VG ayant nécessité une conversion en sternotomie. Le patient est décédé sur table opératoire. De plus, une des complications possible du TMVR par voie apicale



est le risque d'anévrisme apical.[40] Un cas a eu lieu au CHU de Lille, celui-ci a été réduit par la mise en place percutanée d'un plug.

### 2.1.2 Screening TMVR

Dans notre étude, une majorité des patients screenés pour la réalisation d'un TMVR étaient refusés. Ce qui est concordant, avec une étude récente incluant le CHU de Lille où seulement 40% des patients étaient sélectionnés pour la réalisation de l'intervention. Les deux causes de refus les plus fréquentes étaient un anneau trop large dans 62% des cas, ou le risque d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche dans 25% des cas. [41]

La réalisation du scanner cardiaque en amont de la procédure permet de :

- Mesurer la surface de l'anneau mitral.
- Visualiser les facteurs influençant le déploiement de la prothèse comme les calcifications de l'anneau mitral.
- Les facteurs prédictifs du risque d'obstruction de la CCVG en calculant une surface prédictive de celle-ci (néo-LVOT), notamment en prenant en compte le calcul de l'angle mitro-aortique et l'existence d'un bourrelet septal.
- Guider le lieu d'incision apical précis en pré-opératoire.

Le screening était aussi réalisé par l'ETO, grâce au 3D avec la surface mitrale projetée.

L'ETO permettait de prédire le résultat du screening dans 91 % des cas. [42]

Malgré une importante variété de prothèses, une majorité de nos patients qui ont une bonne indication clinique n'ont pas accès au TMVR, en raison de contrainte anatomique. Il semble nécessaire de développer de nouveaux outils, permettant la prise en charge d'anneaux mitraux plus grands, et dans le même temps de diminuer le risque d'obstruction de la CCVG.

## 2.2 Au niveau de notre population mitraclip

Au sein de notre étude, 86,8% des patients ayant reçu un MitraClip étaient atteints d'une valvulopathie organique, dégénérative. Le clip détient le remboursement dans cette indication depuis les recommandations HAS de 2016. Selon une estimation, cela pourrait correspondre à plus de 1350 patients en France.

En Europe, au contraire c'est l'IM fonctionnelle qui est la principale indication :

- Dans le registre ACCESS-EU qui est une étude non randomisée qui regroupe 14 centres européens l'IM fonctionnelle représentait 69,3% des patients.[43]
- L'étude Allemande TRAMI sur 20 centres et plus de 1000 patients, où celle-ci représentait 77,1% des patients. [28]

En effet, les indications de remboursement dans le cadre de l'IM fonctionnelle en France sont plus strictes (Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois, FEVG 20-50%, SOR > 30mm<sup>2</sup>, VTDVG < 96ml/m<sup>2</sup>). Et plus récente, car elle date du rapport HAS de 2019, elle pourrait intéresser entre 1000 et 2500 patients par an.

Les calcifications étaient fréquentes car elles étaient présentes chez 38,2% de nos patients, bien qu'elles ne soient pas quantifiées, il s'agissait plutôt d'un argument en défaveur de l'intervention, selon les critères de faisabilité anatomiques EVEREST.

De plus, il serait intéressant d'individualiser les prises en charge par MitraClip en urgence. Il existe un intérêt de plus en plus important au sein de la communauté médicale bien que les résultats soient controversés. [44,45] Un registre rétrospectif a été publié récemment par Meissika-Zetoun et al, il montre l'intérêt de la mise en place

du MitraClip dans les 90 jours qui suivent un infarctus du myocarde. [46] Des données d'essais randomisés seraient utiles dans ce contexte mais de réalisation difficile.

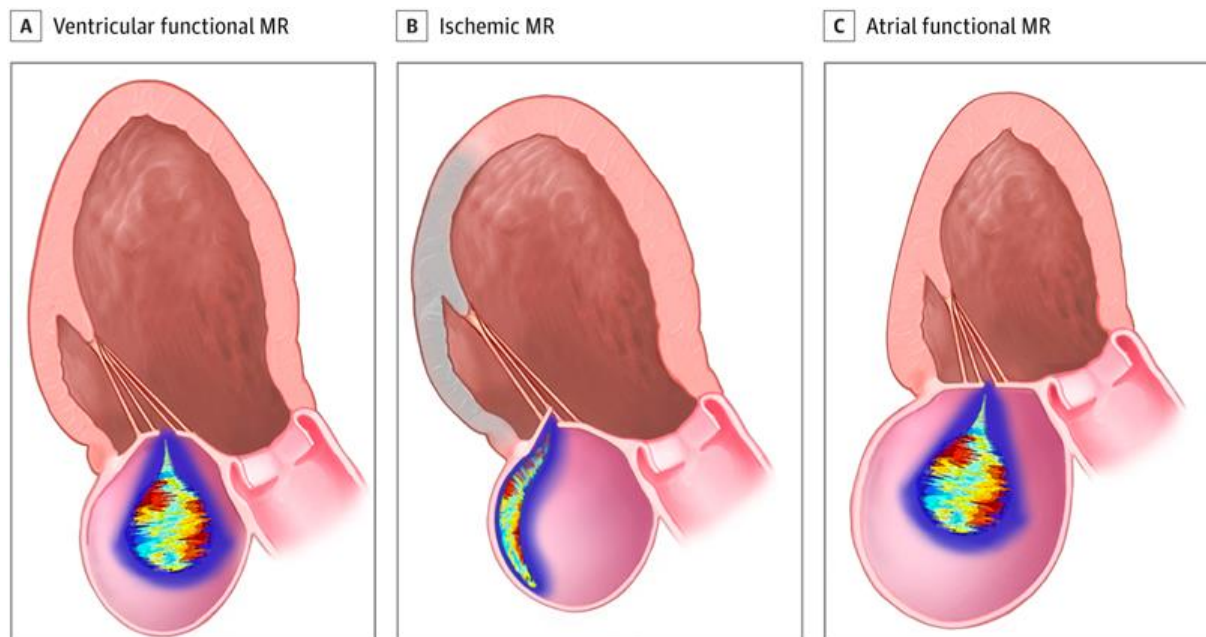
Concernant le devenir des patients après échec de mise en place du MitraClip, les données dans cette population montrent une possibilité de réussite de la chirurgie par plastie ou remplacement valvulaire dans une majorité des cas dans cette étude monocentrique. [47]

## **2.3 IM fonctionnelle**

### **2.3.1 Les différents types d'IM fonctionnelles**

Le groupe des IM fonctionnelles peut être divisé en 3 sous-groupes : [13]

- Le premier ayant un jet central sur tenting bi-valvulaire symétrique, comme dans le cadre de cardiopathie dilatée avec remodelage homogène du VG. La sévérité de ce type d'IM peut être réduite par le traitement médical et la resynchronisation.
- Le second ayant un jet longeant la paroi inférieure de l'OG sur restriction du feuillet postérieur. Il s'agit le plus souvent de cardiopathie ischémique avec atteinte de la paroi inférieure. Une réponse moindre au traitement médical est attendue. Une prise en charge valvulaire précoce dans ce type de cardiopathie pourrait être appropriée.
- Le troisième groupe est lié à une dilatation OG. Ce type d'IM est aussi bien décrit lors de cardiopathie avec une FEVG normale ou altérée, le plus souvent chez des patients en FA. Le maintien en rythme sinusal est souvent difficile mais peut permettre le remodelage inverse.



*Figure 16 Mécanismes d'insuffisance mitrale secondaire*

Dans notre étude, une distinction du type d'IM fonctionnelle selon cette classification serait une perspective intéressante.

De nouveaux critères de sévérité de la valvulopathie pourraient être recueillis dans le suivi. Le rapport du VR / VTDVG utilisé dans les IM fonctionnelles, pourraient permettre de mieux définir le caractère disproportionné de celles-ci.

Cependant, dans une étude récente, l'utilisation du rapport SOR/VTDVG semble peu pertinente.[48]

De plus, récemment le concept de caractère disproportionné de l'IM qui expliquerait la différence de résultat entre les essais COAPT et MITRA FR est remis en cause. Notamment, dans cette étude post hoc de l'étude MITRA FR qui ne retrouvait pas de sous-groupe pouvant bénéficier de la mise en place du MitraClip, y compris chez les IM décrites « disproportionnées ». [49]

### 2.3.2 Comparaison des groupes IM organique et fonctionnelle

Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative de mortalité cardiovasculaire entre les groupes IM organique et IM fonctionnelle (Figure 14 Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe IM primaire (ligne bleue), le groupe secondaire (ligne verte)), il en était de même pour le critère composite (Figure 15 Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant IM primitive (ligne bleue), le groupe IM fonctionnelle (ligne verte).

Le pronostic des patients atteints d'une IM organique est amélioré après réparation ou remplacement valvulaire chirurgical. Dans le cadre de l'IM fonctionnelle, il y a peu de preuve de l'amélioration du pronostic après correction de la valvulopathie, hormis dans l'étude COAPT (patients sélectionnés atteints d'IM disproportionnée).

Une étude publiée par Gillinov et al en 2005, comparait la survie des patients après chirurgie valvulaire mitrale associée à des pontages, chez des patients atteints d'une IM d'origine ischémique versus une IM dégénérative. Ce travail montrait un pronostic plus sombre pour les IM fonctionnelles, lié à une charge ischémique plus importante et à la dysfonction VG.[50]

Dans notre population de patients âgés, comorbides, orientés vers une prise en charge percutanée il semble que la différence de pronostic soit plus faible entre les IM organiques et fonctionnelles. Ce qui est concordant avec la littérature, lorsque que l'on compare à cette étude publiée par Buzzati et al.[51] Il s'agissait d'un travail monocentrique qui incluait plus de 300 patients ayant bénéficiés de la mise en place de MitraClip. Il n'existait pas de différence significative de mortalité à 5 ans entre les 2 groupes (groupe IM fonctionnelle à  $53.5 \pm 4.5\%$  contre  $57.1 \pm 7.5\%$  dans le groupe IM organique  $P = 0.087$ ).

### 3 Le caractère à hauts risques chirurgicaux de nos patients

La mortalité des patients atteints d'une IM sévère non opérée est importante. En effet, elle est proche de 50% à 5 ans selon l'étude de Goel et al publiée dans le JACC en 2014, qui regroupait des patients ayant des IM principalement fonctionnelles.[52] On remarque cependant, qu'il existe une part importante de patients qui sont récusés à la chirurgie (jusqu'à 50% dans certaines publications).[7]

L'évaluation du risque chirurgical est souvent estimée par différents scores comme l'Euroscore 2 ou le STS qui prédisent la mortalité post-opératoire à 30 jours.

L'Euroscore 2 est plébiscité par sa facilité de calcul grâce un nombre de variables moindres. Cependant, il ne possède pas de modèle spécifique pour les interventions valvulaires à l'inverse du STS. Il faut observer que la calibration de ces scores n'a pas été étudiée pour les prises en charge percutanées ou chirurgies mini-invasives mitrales.[53][54]. De plus, de sévères comorbidités contre indiquant la chirurgie ne sont pas prises en compte dans ces scores.

Dans le cadre du remplacement valvulaire aortique, les recommandations européennes de 2017 orientent vers une approche percutanée pour les patients ayant un âge supérieur à 75 ans, et un Euroscore 2 ou STS score supérieur ou égal à 4.

Dans notre population, le risque opératoire était modérément élevé avec un EUROSCORE 2 médian à 5,15 [2,84-8,7] et un STS score mortality médian à 3,75 [2,4-5,45].

Dans notre étude, après consultation des différents praticiens, seuls les patients contre-indiqués à la chirurgie pouvaient bénéficier d'une intervention percutanée.

Il pourrait être profitable de consulter l'avis de nos confrères gériatres. Ce qui nous permettrait d'identifier les patients à mauvais pronostics ou pour lesquels l'amélioration fonctionnelle n'est pas envisageable.

## **4 Les limites**

### **4.1 Manque de puissance**

Bien que le recrutement du CHU de Lille soit relativement important, la principale limite de cette étude était son caractère monocentrique.

En effet, les effectifs faibles et la durée de suivi courte rendaient difficile l'analyse de survie par son manque de puissance.

Lors du suivi ultérieur, un critère composite en tant que critère de jugement principal pourrait être plus pertinent et permettrait d'augmenter la puissance de l'étude. Par exemple, en associant les MACE (le décès cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, les AVC), couplés à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais aussi aux évènements relatifs à l'implantation de dispositif valvulaire (comme la nécessité d'une nouvelle chirurgie valvulaire ou bien le diagnostic d'endocardite).

### **4.2 Population**

Notre population était hétéroclite incluant des patients différents au sein de groupes hétérogènes.

Par exemple, dans le groupe interventionnel près de 10,4% des patients avaient finalement été orientés vers une chirurgie. En effet, après discussion en RCP soit :

- Ces patients présentaient un risque chirurgical réajusté à la baisse,
- Leurs anatomies étaient plus favorables à la chirurgie conventionnelle,
- Il y avait la nécessité de réaliser dans le même temps opératoire, une prise en charge complémentaire (pontage, ou cure d'une autre valvulopathie).

Dans le groupe traitement médical, la plupart des patients inclus présentaient une impossibilité anatomique de mise en place des dispositifs percutanées.

Cependant, il regroupait également des patients :

- Dont la prise en charge médicale n'était pas encore optimisée (exemple : les IM fonctionnelles).
- Dont la sévérité de la valvulopathie était revue à la baisse après évaluation en euvoémie au sein du groupe expert.
- Qui étaient suivis dans le cadre de la RCP d'insuffisance cardiaque avancée ayant des projets médicaux différents comme la greffe.

### **4.3 Analyse des courbes de survie**

Les analyses des courbes de survie de Kaplan Meier semblaient peu pertinentes, ceci était lié au manque de puissance et au suivi court de l'étude.

On peut étudier l'absence de différence significative de survie entre le groupe interventionnel et traitement médical exclusif.

L'analyse était difficile du fait de l'absence de randomisation ou d'appariement.

On pouvait noter que les patients étaient plus âgés dans le groupe interventionnel par rapport au groupe traitement médical (respectivement  $78,4 \pm 9.073.0 \pm 14.3$   $p= 0,084$ ), ainsi qu'une tendance à un risque opératoire plus important, mais sans atteindre le seuil de significativité. (Euroscore 2 à 5,6 [2.9;9.5] groupe interventionnel contre 3.4 [2.6;8.2] pour le groupe traitement médical,  $p= 0.07$ , STS score 3.9 [2.4;5.8] pour le groupe interventionnel contre 3.2 [2.1;4.8] pour le groupe traitement médical,  $p=0,16$ )

Par ailleurs, dans ce type d'étude, le groupe traitement médical pouvait comprendre des patients pour lesquels l'intervention n'était pas proposée en raison :



- Du mauvais pronostic
- De la sévérité de la valvulopathie qui était réévaluée à la baisse en euvolémié

Le retentissement de la valvulopathie semblait moindre dans le groupe traitement médical, en effet le taux de prescription de diurétique était significativement plus faible dans celui-ci. (64,2% dans le groupe traitement médical contre 84% dans le groupe interventionnel  $p = 0,03$ ).

#### **4.4 Les données échographiques post-interventionnelles**

Les données échographiques post-interventionnelles bien que recueillies, n'ont pas été analysées dans ce travail. La gradation de la sévérité de l'IM résiduelle était difficile, en effet, il existait souvent de part et d'autre du clip deux IM de plus bas grade. Sur l'ETT de contrôle, la méthode de la PISA n'est pas validée à cause de la présence de plusieurs orifices régurgitant, on privilégie donc la méthode des débits. Des arguments indirects comme la baisse de la PAPS ou l'étude du reflux dans les veines pulmonaires permettent également de stratifier la sévérité de la valvulopathie.

Par ailleurs, cette quantification semble essentielle au cours du suivi car elle impacte le pronostic.[55]

## **5 Perspectives**

Le but de cette étude monocentrique était de recueillir les caractéristiques des patients adressés pour une prise en charge percutanée dans notre centre. Afin d'étudier le devenir de ses patients, il est essentiel d'obtenir un effectif plus important et ainsi d'augmenter la puissance statistique. Ce pourquoi, l'inclusion des patients est toujours en cours.

On peut mettre en avant le fait que ce type de travaux puisse être élaboré pour être réalisé de manière multicentrique. Par exemple, au sein d'une coopération de

plusieurs centres français avec un recrutement important comme le CHU de Lille.  
Cette collaboration est en cours de création.

Elle pourrait nous permettre de récolter les informations des patients et les caractéristiques anatomiques des IM qui tirent le plus bénéfice de ces procédures percutanées et de leur proposer l'intervention la plus appropriée.

## Conclusion

Les patients atteints d'une IM adressés au CHU de Lille pour un traitement par voie percutanée sont âgés et comorbides. Parmi l'ensemble des patients, seulement 60,4% d'entre eux ont pu obtenir une intervention, le plus fréquemment par MitraClip, puis par TMVR (respectivement 70,8%, et 17,7% des interventions).

Notre groupe MitraClip, comprend principalement des patients ayant une IM organique concernant de manière prédominante le feuillet postérieur. Alors que notre groupe TMVR, inclus une majorité de patients atteints d'une IM fonctionnelle avec un taux important d'antécédents d'IDM et chirurgie CCV.

# Liste des figures

Figure 1 Évolution de l'activité chirurgicale et transcathéter de l'implantation de prothèses aortiques en France.....	9
Figure 2 Anatomie valvulaire mitrale.....	10
Figure 3 Classification de Carpentier.....	12
Figure 4 MitraClip Technique de réparation mitrale percutanée ABBOT.....	19
Figure 5 Relation entre la surface de l'orifice régurgitant et le volume télédiastolique du ventricule gauche illustrant le caractère proportionné ou dysproportionné de l'IM.....	22
Figure 6 Les différents systèmes d'ancrage du TMVR.....	24
Figure 7 Voies de mise en place TMVR : (A) antérograde transseptal via la veine fémorale; (B) rétrograde transapical par accès ventriculaire gauche direct.....	25
Figure 8 techniques d'implantation percutanées d'annuloplasties directes ou indirectes, néocordages.....	27
Figure 9 Flow chart de la population.....	37
Figure 10 Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte).....	40
Figure 11 Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traitement médical (ligne bleue), le groupe interventionnel (ligne verte).....	41
Figure 12 Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte).....	44
Figure 13 Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant le groupe traité par TMVR (ligne bleue), le groupe traité par MitraClip (ligne verte).....	45
Figure 14 Courbes de Kaplan-Meier de survie décès d'étiologie cardio vasculaire comparant le groupe IM primaire (ligne bleue), le groupe secondaire (ligne verte)...	46
Figure 15 Courbes de Kaplan-Meier de survie sans évènement cardio vasculaire majeur (incluant le décès d'étiologie cardio vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) comparant IM primitive (ligne bleue), le groupe IM fonctionnelle ( ligne verte).....	46
Figure 16 Mécanismes d'insuffisance mitrale secondaire.....	52

## Liste des tables

Tableau 1	Caractéristiques cliniques et échographiques de la population.....
Tableau 2	Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traitement médical et interventionnel.....
Tableau 3	Comparaison des données cliniques et échographiques des groupes traités par MitraClip et TMVR.....

## Références

- [1] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006–8.
- [2] Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607.
- [3] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
- [4] Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706–15..
- [5] Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695–705.
- [6] Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:546–53.
- [7] Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358–65. h
- [8] lung 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* 2003;24:1231–43.
- [9] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl* 2006;368:1005–11.
- [10] de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg* 2011;26:385–92.
- [11] Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc* 2011;97:1675–80..

- [12] Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–43.
- [13] Reddy YNV, Nishimura RA. Not All Secondary Mitral Regurgitation Is the Same-Potential Phenotypes and Implications for Mitral Repair. *JAMA Cardiol* 2020..
- [14] Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos J-F, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation* 2017;135:410–22.
- [15] Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022–8.
- [16] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
- [17] Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999;99:400–5.
- [18] Naji P, Griffin BP, Barr T, Asfahan F, Gillinov AM, Grimm RA, et al. Importance of Exercise Capacity in Predicting Outcomes and Determining Optimal Timing of Surgery in Significant Primary Mitral Regurgitation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2014;3.
- [19] Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos J-F, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2521–7.
- [20] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- [21] Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong G-R, Lee S, Kim M-S, et al. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019;139:1354–65.
- [22] Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, Faggiano P, Ferri L, Calabrese A, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:581–7.
- [23] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53..

- [24] 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* 2005;45:381–7.
- [25] Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23–32.
- [26] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686–94.
- [27] Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844–54.
- [28] Schillinger W, Hünlich 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* 2013;9:84–90.
- [29] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307–18.
- [30] Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297–306..
- [31] lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu J-N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619–27.
- [32] Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353–62..
- [33] Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc* 2018;104:306–12.
- [34] Ragueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter Mitral Valve Replacement: Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2175–92.
- [35] Modine Thomas, Vahl Torsten P., Khalique Omar K., Coisne Augustin, Vincent Flavien, Montaigne David, et al. First-in-Human Implant of the Cephea Transseptal Mitral Valve Replacement System. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008003. h



- [36] Krishnaswamy A, Mick S, Navia J, Gillinov AM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Transcatheter mitral valve replacement: A frontier in cardiac intervention. *Cleve Clin J Med* 2016;83:S10–7.
- [37] Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2019;40:441–51.
- [38] Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation:
- [39] Badhwar V, Sorajja P, Duncan A, Thourani V, Schaefer U, Grayburn P, et al. Mitral regurgitation severity predicts one-year therapeutic benefit of Tendyne transcatheter mitral valve implantation. *EuroIntervention* n.d.
- [40] Howard T, Prasada S, Cremer P, Jaber W, Harb S. Apical defect following Tendyne valve placement. *J Nucl Cardiol* 2020..
- [41] Coisne A, Pontana F, Tchétché D, Richardson M, Longère B, Vahdat O, et al. Transcatheter mitral valve replacement: factors associated with screening success and failure. *EuroIntervention* n.d.
- [42] Coisne A, Pontana F, Aghezzaf S, Mouton S, Ridon H, Richardson M, et al. Utility of Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Mitral Annular Sizing in Transcatheter Mitral Valve Replacement Procedures: A Cardiac Computed Tomographic Comparative Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1245-1252.e2. h
- [43] Maisano, F. et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1- year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 1052–1061 (2013).
- [44] Farwati M, Saad AM, Abushouk AI, Bansal A, Gad MM, Krishnaswamy A, et al. Short-Term Outcomes Following Urgent Transcatheter Edge-to-Edge Repair With MitraClip in Cardiogenic Shock: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021:S1936-8798(21)00840-2..
- [45] Kovach CP, Bell S, Kataruka A, Reisman M, Don C. Outcomes of urgent/emergent transcatheter mitral valve repair (MitraClip): A single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E402–10.
- [46] Messika-Zeitoun D, Hibbert B, Chan V et al. 'Primary' percutaneous mitral valve repair in patients with acute myocardial infarction : it is ready for primetime ? *European Heart Journal* ehab540 2021
- [47] Mitral Valve Surgery After Failed MitraClip: A Single-Center Experience. *HMP Glob Learn Netw* 2021. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/articles/mitral-valve-surgery-after-failed-mitraclip-single-center-experience> (accessed August 3,

2021).

- [48] Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, et al. Association of Effective Regurgitation Orifice Area to Left Ventricular End-Diastolic Volume Ratio With Transcatheter Mitral Valve Repair Outcomes: A Secondary Analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:427–36.
- [49] Messika-Zeitoun D, Lung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E. Impact of Mitral Regurgitation Severity and Left Ventricular Remodeling on outcome After MitraClip Implantation : Results From the Mitra FR Trial *J Am Coll Cardio Img.* 2021 Apr 14 (4) 742-752.
- [50] Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Mawad M, McCarthy PM, Sabik JF, et al. Ischemic Versus Degenerative Mitral Regurgitation: Does Etiology Affect Survival? *Ann Thorac Surg* 2005;80:811–9.
- [51] Buzzatti N, Denti P, Scarfò IS, Giambuzzi I, Schiavi D, Ruggeri S, et al. Mid-term outcomes (up to 5 years) of percutaneous edge-to-edge mitral repair in the real-world according to regurgitation mechanism: A single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2019;94:427–35.
- [52] Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure: Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185–6.
- [53] Moscarelli M, Bianchi G, Margaryan R, Cerillo A, Farneti P, Murzi M, et al. Accuracy of EuroSCORE II in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21:748–53.
- [54] Kortlandt FA, van 't Klooster CC, Bakker ALM, Swaans MJ, Kelder JC, de Kroon TL, et al. The predictive value of conventional surgical risk scores for periprocedural mortality in percutaneous mitral valve repair. *Neth Heart J* 2016;24:475–80.
- [55] Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C. Impact of residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. *Int J Cardiol* 2017;227:813–9.



**AUTEUR : Nom : BLANQUART**

**Prénom : Erwan**

**Date de Soutenance : 20/09/2021**

**Titre de la Thèse : Caractéristiques et devenir des patients adressés pour la prise en charge percutanée d'une insuffisance mitrale au CHU de Lille**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : DES de cardiologie et maladies vasculaires**

**DES + spécialité : DES de cardiologie et maladies vasculaires**

**Mots-clés : insuffisance mitrale, percutanée, Mitraclip, TMVR,**

### **Résumé :**

**Contexte :** L'insuffisance mitrale est une valvulopathie fréquente liée à une forte morbidité. Le gold standard thérapeutique est la chirurgie, notamment la plastie. Cependant nous prenons en charge des patients de plus en plus âgés, comorbides expliquant le développement de stratégies percutanées.

**Matériel et Méthodes :** Analyse rétrospective monocentrique de 159 patients adressés au CHU de Lille pour la prise en charge percutanée d'une insuffisance mitrale.

**Résultats :** Il s'agit de patients âgés avec une atteinte le plus souvent organique pour 72,3 % des patients principalement au dépend du feuillet postérieur. Prise en charge interventionnelle pour 60,4% des patients, le plus fréquemment par MitraClip puis par TMVR (respectivement 70,8%, et 17,7% des interventions).

Il n'existe pas de différence significative de survie entre le groupe interventionnel et le groupe traitement médical ( $p=0,74$ ), sous réserve d'un effectif faible. Les patients du groupe interventionnel étaient plus âgés ( $78,4 \pm 9$  ans vs  $73 \pm 14,3$ ,  $p=0,0084$ ) et avec un taux de prescriptions de diurétique plus important (84% vs 64,2%,  $p=0,033$ ).

Le taux d'IM organique était significativement plus important au sein du groupe MitraClip (MitraClip 86,8% vs TMVR 35,2%  $p<0,001$ ). Les antécédents d'infarctus du myocarde et les antécédents de chirurgie cardiovasculaire étaient plus fréquents dans le groupe TMVR que dans le groupe MitraClip (respectivement pour les IDM 47,1% vs 20,1%,  $p=0,03$ , pour les CCV 52,9 % vs 20,1%,  $p=0,008$ ).

**Conclusion :** Dans cette étude monocentrique, parmi les patients adressés pour une prise en charge percutanée d'une IM, près de 60% d'entre eux vont bénéficier d'un traitement interventionnel. Des études complémentaires probablement multicentriques sont nécessaires pour explorer cette population spécifique et les stratégies de prise en charge.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur André VINCENELLI  
Monsieur le Professeur David MONTAIGNE  
Monsieur le Docteur Augustin COISNE

